

2473

GLOMUSTUMOREN EN HEREDITEIT

F.M. VAN BAARS

GLOMUSTUMOREN EN HEREDITEIT

PROMOTORES:

PROF. DR. P. VAN DEN BROEK

PROF. DR. S.J. GEERTS

CO-REFERENT:

DR. C. CREMERS

GLOMUSTUMOREN EN HEREDITEIT

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor in de
Geneeskunde aan de Katholieke Universiteit te
Nijmegen, op gezag van de rector magnificus
prof. dr. P.G.A.B. Wijdeveld, volgens besluit van
het college van decanen in het openbaar te
verdedigen op vrijdag 13 juni 1980 des middags
te 4 uur.

door

FRANCISCUS MARIA VAN BAARS
geboren te 's-Hertogenbosch.

1980

Drukkerij "De Peppelhof" B.V. - Roosendaal

Voorwoord

Dit proefschrift werd bewerkt vanuit de kliniek voor keel-, neus- en oorheelkunde (hoofd: prof. dr. W.F.B. Brinkman) van de Katholieke Universiteit te Nijmegen.

Het angioscintigrafisch onderzoek werd uitgevoerd onder supervisie van Dr. G. de Haas, wetenschappelijk medewerker aan het instituut voor nucleaire geneeskunde te Utrecht (hoofd: prof. dr. K.H. Ephraïm).

Een deel van de patientengegevens werd verkregen door de medewerking van drs. P. Mulder en dr. J. Veldman, verbonden aan de keel-, neus- en oorheelkundige kliniek (hoofd: prof. dr. G.A. Sedee) van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht.

Het bloedonderzoek voor het bepalen van merkgenen werd uitgevoerd door dr. L. Bernini en dr. Mehra Kahn (Instituut voor Antropogenetica te Leiden) en door dr. L. Nijenhuis, dr. Erna van Loghem en dr. E. van de Bergh-Loonen (Centraal Laboratorium voor bloedtransfusiedienst te Amsterdam).

De statistische bewerkingen werden verricht door dr. P. Huygen, wetenschappelijk medewerker van de keel-, neus- en oorheelkundige kliniek van de Katholieke Universiteit te Nijmegen.

Het angiografisch onderzoek werd verricht door dr. H.O.M. Thijssen, radioloog, en drs. H.M. Vingerhoeds, neuroloog.

De tekeningen werden verzorgd door de afdeling medische illustratie (J. de Bekker en C. Nicolasen) en door de afdeling medische fotografie (hoofd: A. Reynen).

Voor het verkrijgen van de benodigde literatuur was de medewerking van E. de Graaff, bibliothecaris van de medische bibliotheek, en van zijn medewerkers onontbeerlijk.

Genealogie werd uitgevoerd met medewerking van Mevr. A. Cremers-Vroom, de heer A. van Lith, de rijksarchieven, provinciale- en gemeentearchieven.

De medewerkers van de polikliniek voor keel-, neus en oorheelkunde hebben met veel zorg de organisatie van het patientenonderzoek uitgevoerd.

Mevr. A. Janssens-Vooghden verzorgde op uitstekende wijze het typewerk.

Het manuscript werd van kritische aantekeningen voorzien door P.C. Hoogveld.

Aan bovengenoemde personen en instellingen en alle anderen, die hebben bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift, betuig ik mijn oprechte dank.



*Voorvader (1805-1897) van 16.08.06, 16.08.08 en 16.08.16
Onder Koning Willem I als sergeant afdeling Grenadiers (K.B., nr. 104, 7 juli 1829) deelgeno-
men aan de Tiendaagse Veldtocht tijdens de Belgische Opstand (1831) zie foto.
Later Opperstalmeester onder Koning Willem II.*

Inleiding	12
-----------	----

I. Glomusweefsel en glomustumoren

1. Historie en nomenclatuur	14
2. Embryogenese	15
3. Topografie	16
4. Histologie en pathologische anatomie	17
- a. histologie	
- b. pathologische anatomie	
- c. elektronenmicroscopisch onderzoek	
5. Maligne ontaarding	20
6. Fysiologie, chemoreceptieve en endocriene aspecten	21
7. Glomustumoren en andere ziektebeelden	22

II. Glomustumoren van het hoofd-halsgebied

A. Tumoren van het glomus jugulo-tympanicum	23
1. Inleiding	23
2. Topografie	23
3. Frequentie van voorkomen	25
4. Klinische verschijnselen	25
- a. leeftijdspreiding	
- b. anamneseduur	
- c. sexe	
- d. lateraliteit	
- e. multifocaal voorkomen	
- f. maligne degeneratie	
- g. symptomatologie	
1. oorsprongsplaats en groeiwijze	
2. klachten en klinische verschijnselen	
5. Diagnostiek	30
- a. anamnese en familieanamnese	
- b. algemeen KNO-heelkundig onderzoek, inclusief palpatie van de hals	
- c. neurologisch onderzoek van de twaalf hersenzenuwen	
- d. audiologisch onderzoek	
- e. vestibulair onderzoek	

- f. röntgenonderzoek	
1. overzichtopnamen van ossa petrosa en schedelbasis	
2. tomografie	
3. arteriografisch onderzoek	
4. CAT-scan	
- g. histologisch onderzoek	
- h. dynamische angioscintigrafie en skeletscintigrafie	
6. Differentiële diagnostiek	33
7. Behandeling	33
B. Tumoren van het glomus caroticum	36
1. Inleiding	36
2. Topografie	36
3. Klinische verschijnselen	36
- a. leeftijdspreiding	
- b. anamneseduur	
- c. sexe	
- d. lateraliteit	
- e. multifocaal voorkomen	
- f. maligne degeneratie	
- g. symptomatologie	
4. Diagnostiek	38
5. Differentiële diagnostiek	39
6. Behandeling	39
7. Hormonale aspecten	39
C. Tumoren van het glomus vagale	40
1. Inleiding	40
2. Topografie	40
3. Klinische verschijnselen	41
- a. leeftijdspreiding	
- b. anamneseduur	
- c. sexe	
- d. lateraliteit en multifocaal voorkomen	
- e. maligne degeneratie	
- f. symptomatologie	
4. Diagnostiek	42
5. Differentiële diagnostiek	42
6. Behandeling	43

III	Familiair voorkomen van glomustumoren	44
1.	Inleiding	
2.	Frequentie van voorkomen van familiale glomustumoren versus niet-familiaire glomustumoren	44
3.	Klinische verschijnselen	44
4.	Diagnostiek	46
5.	Localisaties van familiair voorkomende glomustumoren in het hoofd- halsgebied	47
6.	Multifocaal voorkomen	49
7.	Maligne degeneratie	49
8.	Hormonale activiteit	49
9.	Familiaire glomustumoren en andere ziektebeelden	50
10.	Over het hereditair voorkomen van glomustumoren aan de hand van beschrijvingen van de afzonderlijke families en hun stamboom uit de literatuur	50
11.	Bepaling van erfgang en penetrantie bij familiair voorkomende glomustumoren op basis van de literatuurgegevens	56
IV	Patiënten en methoden. Eigen onderzoek	59
1.	Inleiding	59
2.	Klinisch onderzoek. Methoden	60
- a.	KNO-heelkundig onderzoek	
- b.	neurologisch onderzoek van de hersenzenuwen	
- c.	gehooronderzoek	
- d.	dynamische angioscintigrafie en skeletscintigrafie	
- e.	bloedonderzoek voor het bepalen van merkgenen	
- f.	contrastangiografie van de carotiden, inclusief subtractietechnieken	
- g.	röntgenonderzoek van rotsbeenderen en schedelbasis	
- h.	onderzoek naar afbraakproducten van catecholaminen in de urine	
3.	Genealogisch onderzoek. Methoden. Nomenclatuur	62
4.	Onderzoek genlocalisatie	63

V	Resultaten klinisch onderzoek	64
	A. Beschrijving van het verloop van het klinisch onderzoek bij de afzonderlijke takken van de stamboom	
	B. Beschrijving van de lijders, per familietak	
	C. Resultaten van het klinisch onderzoek	
	A-1 Tak 16.08.16	68
	B-1 Beschrijving van de lijders; anamnese en onderzoek	68
	A-2 Tak 16.08.06	72
	B-2 Beschrijving van de lijders; anamnese en onderzoek	72
	A-3 Tak 16.08.08	76
	B-3 Beschrijving van de lijders; anamnese en onderzoek	76
	A-4 Tak 16.12.07	80
	B-4 Beschrijving van de lijders; anamnese en onderzoek	81
	C. Samenvatting van de resultaten van het klinisch onderzoek van de stamboom	84
	1. Anamneseduur	84
	2. Leeftijd bij eerste onderzoek	86
	3. Geslacht	86
	4. Localisatie	87
	5. Maligne degeneratie	88
	6. Symptomatologie	89
	7. Gehooronderzoek	90
	8. Dynamische angioscintigrafie	91
	9. Carotisangiografie	92
	10. Hormonaal onderzoek	93
VI	Resultaten familie-onderzoek	94
	1. Genealogie	94
	2. Beschrijving van de afzonderlijke families	94
	3. Bepaling van de erfgang	98
	4. Berekening van de penetrantie van het ziektebeeld	98
	5. Berekening van de manifestatiegraad van de afzonderlijke localisaties (= specificiteit)	100
	6. Geslachtsverdeling	100
	7. Merkenstudie	101
VII	Discussie en conclusies	102
	Samenvatting-Summary	107
	Literatuur	

Tumoren, uitgaande van glomusweefsel, behoren tot de zeldzame aandoeningen van het menselijk lichaam. Het zijn meestal langzaam groeiende, niet-invasieve tumoren, die zich vooral in de glomera van het hoofd- halsgebied manifesteren. Afhankelijk van de localisatie kunnen klachten en verschijnselen ontstaan door druk op de omgevende structuren.

De eerste glomustumoren van de hals zijn tegen het einde van de vorige eeuw beschreven, terwijl de glomustumoren van het oor pas vlak na de tweede wereldoorlog als zodanig door Rosenwasser (1945) zijn herkend.

Komt de glomustumor over het algemeen sporadisch voor, het frequent voorkomen van een dergelijk tumor in één familie is meermalen beschreven. Vooral vanuit Nederland is hiervan door verschillende auteurs melding gemaakt (Goekoop, 1933, Lubbers, 1937) en aan deze publicaties is uitvoerig aandacht besteed in het proefschrift van Bartels, waarop hij in 1949 aan de Universiteit van Groningen promoveerde. Zijn beschrijving van de tumoren van het glomus jugulare en het familiale voorkomen ervan, was een belangrijke mijlpaal in de toen nog korte historie van deze tumor. Hoewel in een groeiend aantal publicaties veel aandacht is besteed aan pathogenese, kliniek en behandeling van deze tumoren, blijven er evenzovele onopgehelderde vragen bestaan.

Het familiale voorkomen is sinds 1933 herhaaldelijk beschreven. Het betreft in de meeste gevallen incidentele mededelingen over het voorkomen van verschillende glomustumoren in één gezin.

Tot op heden heeft weinig systematisch onderzoek plaatsgevonden naar specifieke facetten, die met het familiale voorkomen van deze tumoren samenhangen.

Het was reeds langere tijd bekend, dat ook onder de patiënten, die wegens een glomustumor in de loop der jaren in de Nijmeegse kliniek voor keel-, neus- en oorziekten werden onderzocht en behandeld, zich enkelen bevonden met naaste verwanten, lijdende aan dezelfde ziekte. In een eerdere publicatie (Van Baars, 1975) over glomustumoren in het algemeen, werd hiervan reeds melding gemaakt. Mededelingen van de ons toen bekende lijdens in deze familie versterkten ons vermoeden, dat aanzienlijk meer lijdens in deze familie zouden voorkomen. Het aantal leden van deze familie was zo groot, dat indien medewerking kon worden verkregen een nader onderzoek van deze familie unieke en belangrijke informatie zou kunnen opleveren over het familiale voorkomen van deze tumoren.

Ter zelfder tijd, dat dit onderzoek werd overwogen en op zijn mogelijkheden bekeken, bleek in de Utrechtse kliniek voor keel-, neus- en oorziekten, in nauwe samenwerking met de afdeling nucleaire geneeskunde, ook een onderzoek te zijn gestart bij een familie, waarin meer lijdens aan glomustumoren bekend waren, met het oogmerk de familieleden te screenen met behulp van dynamische angioscintigrafie. De te onderzoeken "Utrechtse" tak bleek genealogisch uit eenzelfde gezin te stammen (figuur V, 1; pg. 64) als de ons bekende 2 "Nijmeegse" takken. Er bleek een grote mate van openheid en bereidheid voor samenwerking in een onderzoek naar de verschillende aspecten van glomustumoren in deze unieke familie. Vanuit Nijmegen zou de primaire aandacht gericht worden op de klinische, genealogische en hereditaire aspecten, terwijl vanuit Utrecht de waarde en het belang van non-invasieve screeningstechnieken voor een dergelijk familieonderzoek het primaire aandachtsveld zouden zijn (Mulder, 1978 en Van Baars, 1978).

Zowel de "Utrechtse" tak als de "Nijmeegse" takken van de familie werden door middel van dynamische angioscintigrafie gescreend op het voorkomen van glomustumoren. De bevindingen van dit onderzoek zijn reeds elders door de Utrechtse groep gepubliceerd (Ruys, 1978, Veldman, 1980).

In Nijmegen werd in de periode 1975-1978 een uitgebreid genealogisch onderzoek verricht.

Vervolgens werd een klinisch onderzoek van de "Nijmeegse" takken van de familie uitgevoerd, met aansluitend een angioscintigrafisch onderzoek, dat in Utrecht plaatsvond. Tenslotte werd van alle medewerkende leden van de familie een bloedmonster verkregen voor een onderzoek naar genlocalisatie.

In zijn algemeenheid is middels dit onderzoek bij een voor de literatuur unieke familie getracht, meer kennis te verkrijgen over de klinische manifestaties en de hereditaire aspecten van deze tumoren.

Dit is gebeurd door:

1. Een kritische studie van de tot heden verschenen publicaties betreffende familiale glomustumoren en een analyse van de hieruit verkregen informatie.
2. Een genealogisch en een klinisch onderzoek bij een familie, welke bestond uit 295 in leven zijnde leden, met bijzondere aandacht voor hereditaire aspecten, klinische manifestaties en natuurlijk beloop van de ziekte.
3. Een onderzoek naar merkgene in het bloed bij alle onderzochte familieleden met het oogmerk, het gen voor glomustumoren aldus te kunnen localiseren. Indien dit positieve bevindingen zou opleveren, zou door middel van een dergelijk bloedonderzoek aldus in het praeklinische stadium carrierdetectie mogelijk zijn.

De resultaten van dit onderzoek worden in dit proefschrift beschreven.

Het onderzoek was nimmer mogelijk geweest zonder de medewerking van velen en wel op de eerste plaats van alle leden van de familie, die op uiterst loyale wijze hebben meegewerkt aan een onderzoek, waarvan de uitkomst voor hen deels belastend, deels geruststellend zou zijn.

I. Glomusweefsel en glomustumoren

1 Historie en nomenclatuur

Glomustumoren ontstaan uit glomusweefsel, dat over vele plaatsen in het lichaam verspreid ligt, bij voorbeeld in de vaatwand van de grote lichaamslagader en van de grote halsvaten, ter plaatse van de bulbus jugularis en in het algemeen waar autonome zenuwvezels en grote vaten elkaar kruisen.

Hoewel door recente onderzoeken meer kennis is verworven omtrent embryogenese, anatomie en pathologie van glomusweefsel, blijken er nog steeds door verschil van nomenclatuur, van interpretaties van bevindingen en door onbekendheid met de specifieke kenmerken van dit weefsel veel tegenstrijdige opvattingen te bestaan.

In glomusweefsel kan groei optreden; in het algemeen wordt dan over glomustumoren gesproken. Hoewel hier sprake is van een benigne hyperplasie, zijn ook gevallen bekend, waar maligne ontaarding is opgetreden.

De term "glomusweefsel" wordt voor het eerst gevonden in een publicatie van Krause (1878), waarin hij een beschrijving geeft van de histologische bouw van de door hem genoemde "glandula tympanica". Deze bestaat uit een kleine verdichting van vaatrijk weefsel, met een "kluwenachtig" karakter, waaraan de term glomus ontleend is. Hij wijst tevens op de overeenkomst van deze glandula tympanica met het ganglion caroticum, dat in 1743 reeds door Von Haller was beschreven als een locale verdichting ter hoogte van de cervicale grensstreng. Von Haller noemde dit het ganglion minutum. Ook de glandula tympanica was reeds eerder door Valentin in 1841 beschreven als een verdichting van zenuwweefsel op het promontorium van het middenoor.

In 1862 gaf Luschka de eerste gedetailleerde histologische beschrijving van het glomus caroticum.

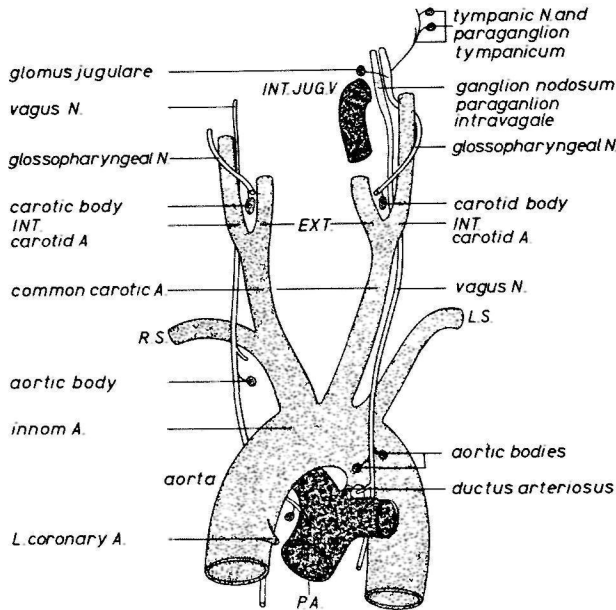
Rond 1900 introduceerde Kohn de naam paraganglion, toen hij een anatomische beschrijving gaf van het "paraganglion intercaroticum". Deze structuur zou volgens hem ontstaan zijn uit orthosympatisch zenuwweefsel, met name uit het ganglion cervicale en aldus een derivaat zijn van de orthosympatische grensstreng.

In de huidige literatuur over glomusweefsel en de hieraan verwante glomustumoren, wordt dan ook nog steeds de term paraganglion met zijn tumor paraganglioma gebruikt. In de literatuur wordt in het geval van het glomus caroticum veelal over carotislichaampje (carotid body) en bij een carotislichaamtumor over carotid body tumor gesproken.

In 1941 beschrijft Guild in een anatomische studie van het os temporale wat hij noemde "a hitherto unrecognised structure, the glomus jugularis in man"*. Het is een structuur, die zowel macroscopisch als microscopisch veel overeenkomst vertoont met de zogenaamde carotislichaampjes van Von Haller. Gewoonlijk komt deze structuur op meer plaatsen voor in het os temporale en is deze te vinden in de adventitia van de vena bulbus jugularis en langs de zenuwbanen van ramus tympanicus N IX en ramus auricularis N X.

*Om grammaticale redenen wijzigen Lattes en Waltner in 1949 de naam glomus jugularis in glomus jugulare.

Guild beschouwt deze glomera in de anatomische zin als paraganglia. Lattes en Waltner (1949) ontwikkelden de gedachte, dat de verschillende glomuslocalisaties in het menselijk lichaam tesamen tot één systeem behoren: het non-chromaffine paraganglionaire systeem: "non-chromaffine", omdat het weefsel niet door chroomzure zouten is te kleuren en "paraganglionair", daar de paraganglia - verwijzend naar Kohn, 1900, en naar de embryologische studies van Watzka (1938) - afkomstig zouden zijn van het perifere autonome zenuwstelsel.



Figuur 1, 1: localisatie Glomera van het hoofd-halsgebied (Schema Le Compte)

Pas na de publicaties van Guild (1941) en Rosenwasser (1945) over het glomus jugulare respectievelijk zijn tumoreuze vorm, zijn de termen glomus en glomustumor weer in zwang gekomen en vaak gekozen vanwege hun "neutrale" karakter.

2 Embryogenese

De embryogenese van de glomera blijkt in de literatuur aanvankelijk omstrede geweest te zijn; zowel een entodermale (Luschka, 1862), neurectodermale (Watzka, 1938) als mesodermale (Ask-Upmark, 1935, Boyd, 1937) oorsprong van glomusweefsel zijn verdedigd. De theorie, gebaseerd op de mesodermale origine van paraganglia, legt de nadruk op de vasculaire component. De paraganglia zouden ontstaan zijn uit mesenchymale celverdichtingen, behorende tot het systeem van de arteria carotis externa en arteria stapediale en zouden afkomstig zijn van de tweede en derde kieuwboog. Deze celophopingen zouden zich gerangschikt hebben gedurende de embryonale periode (tiende week), waarin bloedvaten nog door hersenzenuwen zijn omgeven. Bij de navolgende regressie van het arteria stapediale systeem wordt volgens

hen de indruk gewekt, dat de paraganglia ontstaan zijn uit takken van de nabijgelegen hersenzenuwen (IX en X). Heden wordt meer algemeen aangenomen, dat de paraganglionaire cellen afkomstig zijn van de neuraallijsten, evenals de spinale en sympatische ganglia (Kjaergaard, 1973).

Sillevis-Smit (1958) noemt de paraganglia dan ook additieve organen van het vegetatieve zenuwstelsel. Hierin zijn twee systemen te onderscheiden te weten het chromaffinesysteem van orthosympatische origine en het non-chromaffinesysteem van parasympatische origine. In sommige glomera komen celgroepen van beide systemen voor, zoals Watzka (1938) voor het glomus caroticum heeft aangetoond.

Voor de orthosympatische paraganglia is de afkomst duidelijker te demonstreren dan voor de parasympatische. De orthosympatische paraganglionaire celgroepen bevinden zich langs de gehele grensstreng van de schedelbasis tot het os coccygis. Zij zijn vlak bij orthosympatische ganglia gelegen. Daarnaast worden orthosympatische paraganglia in het bijniemerg en het orgaan van Zuckerkandl aangetroffen. De cellen ervan tonen een positieve chromaffinekleuring en hebben een efferent orthosympatische innervatie.

De parasympatische paraganglia verdienen hun naamgeving minder. De cellen worden aangetroffen in het verloop van de parasympatische zenuwen (IX, X, XI), in het bijzonder daar, waar zij de grote vaten kruisen. Deze cellen laten zich niet kleuren door chroomzure zouten. Hun innervatie is afferent (sensibel) parasympatisch en hun functie is vermoedelijk van chemoreceptieve aard (Lattes, 1950 en Fernandez, 1975).

Beide groepen paraganglia vormen embryologisch één systeem, waarin het bijniemerg de voornaamste representant is van de orthosympatische paraganglia, terwijl de parasympatische paraganglia meer diffuus verspreid zijn in het hoofd-halsgebied (figuur I, 1). Hollinshead (1940) noemt ze wel het miniatuur parasympatisch homologon van het bijniemerg. Naast anatomische argumenten om de neurogene oorsprong van het paraganglionaire weefsel aan te tonen, zijn ook histologische aan te voeren (Heymans en Bouckaert, 1930, Chase, 1933, De Castro, 1951). Vele paraganglia en paragangliomata vertonen een "endocriene" bouw en hebben een afferent sensibele innervatie.

Ook kunnen aan het gelijktijdig optreden van glomustumoren en phaeochromocytomen argumenten worden ontleend voor een gemeenschappelijke neurectodermale oorsprong (Berg, 1976, Lee, 1977, Palmer, 1978).

3 Topografie

De meest frequente anatomische localisaties van glomusweefsel in het hoofd-halsgebied zijn de volgende:

- 1 Ter hoogte van het ganglion ciliare (glomus ciliare)
- 2 Langs de takken van de nervus tympanicus van de N glossopharyngeus (nervus Jacobsoni): glomus tympanicum
- 3 Langs de ramus auricularis van de N vagus (nervus Arnoldi) in het os temporale: glomus tympanicum
- 4 In de adventitia van de vena bulbus jugularis: glomus jugulare
- 5 Ter plaatse van het ganglion nodosum (N vagus): glomus vagale
- 6 Mediodorsaal van de carotisbifurcatie: glomus caroticum

Vervolgens bevinden zich hoog cervicaal localisaties, ter hoogte van de aortaboog en de aftakking van de arteria pulmonalis.

Abdominaal treffen we retro-peritoniaal en ter hoogte van de aftakkingen van de arteria me-

senterica superior glomuslocalisaties aan.

Ook zijn localisaties van glomusweefsel bekend, welke geen directe relatie hebben met de voornoemde glomera. Het betreft hier incidenteel gevonden glomusweefsel in neus, epipharynx, larynx en trachea (Romanski, 1954, Dallachy, 1962, Akkary, 1964, Kleinsasser, 1964). Glomera in de zin van parasympatische paraganglia, dienen zowel in microscopisch als in functioneel opzicht gescheiden te worden van de zogenaamde glomera cutanea. In dit proefschrift zal de naam glomus en glomustumor pregnant gebruikt worden voor het parasympatische deel der paraganglia.

4 Histologie en pathologische anatomie

a histologie

De microscopische bouw is karakteristiek en wordt getypeerd door groepen cellen, die als "Zellballen" of "Clusters" of in de vorm van lijsten zijn gerangschikt. Ze zijn gelegen in een vaatrijk stroma.

Het parenchym van clusters wordt gevormd door 2 soorten cellen. Type I-cellen, ook bekend onder de naam epitheloïde cellen of hoofdcellen. Zij vormen het grootste deel van de parenchymateuze component van het glomusweefsel. Deze cellen zijn in de loop der tijd velerlei functies toegeschreven, hetgeen samenhangt met hun beschrijving als ganglioncellen (Valentin, 1841), kliercellen (Luschka, 1862) en chemoreceptorcellen (Heymans, 1930). Deze cellen zijn veelal polyhedrisch van vorm. Zij hebben een helder eosinofiel, fijn korrelig of fibrillair cytoplasma.

De kernen zijn groot, ovaal of rond van vorm en kleuren hyperchromatisch. De kern is excentrisch in de cel gelegen.

Type II-cellen. Deze zijn geringer in aantal en kleiner in omvang dan de type I-cellen. Deze cel is rond van vorm. Er is weinig cytoplasma. De kern is klein, ovaal en donker van kleur.

De cellen hebben een epitheliale vorm en liggen vooral in de periferie van de clusters, dichtbij het vaatrijke stroma.

Een regelmatig patroon van celschikking, zoals men dat van polyhedrische hoofdcellen kent, is afwezig. Over de aard van deze granulaire type II-cellen bestaan verschillende theoriën. Sommigen menen dat het voorstadia zijn van type I-cellen, anderen schrijven ze een geheel eigen functie van chemoreceptieve aard toe.

Tussen de parenchymateuze clustervormige elementen bevindt zich het stroma. Dit stroma is in het algemeen zeer vaatrijk, als gevolg van de aanwezigheid van talrijke gekrulde capillairen, prae-capillairen en sinussen. Hun wanden zijn bekleed met één dunne rij endotheelcellen. Deze worden gesteund door collagene en reticulinevezels, die als een membraneus netwerk tussen de vaten liggen. Reticulinekleuring prononceert het clusterpatroon extra.

Naast deze steunende vezels worden talrijke dunne gemyeliniseerde en ongemyeliniseerde zenuwvezels aangetroffen, van parasympatische en orthosympatische aard. Het merendeel wordt gevormd door afferent sensibele zenuwen van de N glossopharyngeus en N vagus. De afferent geïnnerveerde sensibele hoofdcellen (type I) en de efferent geïnnerveerde granulaire cellen (type II), vormen tezamen het synaptisch complex of de chemoreceptor-unit, zoals dat door Lelkens (1960) en Gonzales-Angulo (1968) is beschreven. Vaak worden tevens in glomusweefsel plasmacellen en eosinofiele leucocyten gevonden.

b pathologische anatomie

Het histologische beeld van de glomustumoren, de enige pathologische uitingsvorm van de glomera, is qua opbouw en structuur identiek aan het moederweefsel. De cellen van glomustumoren variëren soms meer in grootte en vorm, dan bij glomera het geval is. Cel- en kernatype komen sporadisch voor. Ook kerndelingen komen zelden voor, zelfs bij de maligne vorm.

In 1951 heeft Le Compte een praktische, hanteerbare indeling van de histologische bouw van glomustumoren gegeven, al naar gelang de vasculaire of cellulaire elementen overheersten. In het algemeen ziet men het "usual of mixed type", waarin een pseudo-alveolaire rangschikking van epitheloide cellen gevonden wordt, gelegen in een vaatrijk stroma. De celgroepen zijn groter dan bij het normale glomusweefsel, doch verder is de opbouw dezelfde. Voorts noemt hij het angiomateuze type, waar de vaatcomponent overheerst en waar de cellen spoelvormig van vorm zijn en in nauwe relatie met de vaatwand zijn gelegen. Tenslotte onderscheidt hij het adenomateuze type met een overheersend patroon van epitheloide cellen (figuur 1, 2, 3, 4 en 5).

De histologische driedeling van Le Compte heeft overigens geen klinische waarde aangezien tussen het histologische beeld van glomustumoren en hun biologisch gedrag geen correlatie aanwijsbaar is (Rosenwasser, 1958, Mc Ilrath, 1963, Pryse-Davies, 1964).

Bij het lichtmicroscopisch onderzoek worden geen kenmerkende verschillen gevonden tussen de histologische bouw van glomustumoren en dat van het moederweefsel. Het histologische beeld past dan ook eerder bij een benigne hyperplasie dan bij neoplasmavorming.

c elektronenmicroscopisch onderzoek

Het elektronenmicroscopisch onderzoek van glomustumoren wijst, evenals bij lichtmicroscopisch onderzoek, op de clustervormige rangschikking van de polyhedrische hoofdcellen, te midden van een vaatrijk en fibreus netwerk.

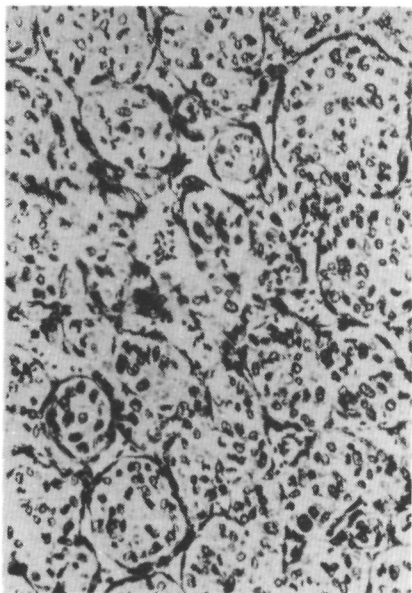
In de clusters komen 2 typen cellen voor, die worden onderscheiden door verschillen in dichtheid van het cytoplasma.

Deze dichtheid wordt bepaald door de hoeveelheid celorganellen zoals mitochondrieën, apparaat van Golgi, zacht endoplasmatisch reticulum en secretoire granulae, die in het cytoplasma aanwezig zijn.

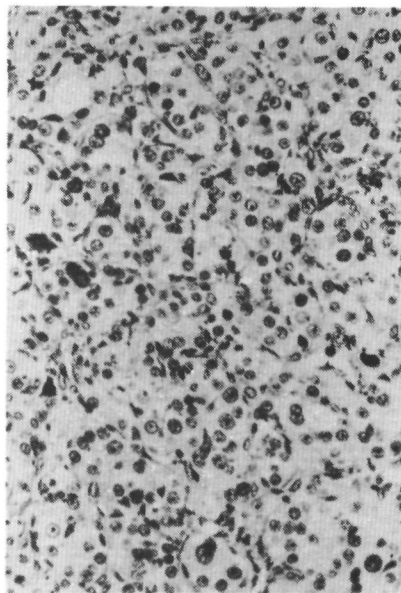
De type I-cellen hebben een helder, de type II-cellen een donker cytoplasma.

De voornaamste ultrastructurele kenmerken van glomustumoren worden door de verschillende onderzoekers als volgt beschreven:

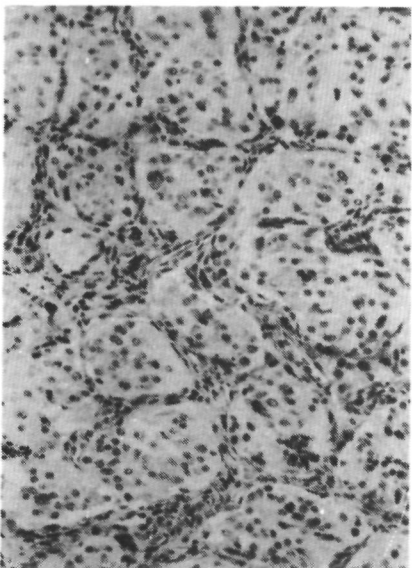
1. Een opmerkelijke groei van hoofdcellen, waar de variatie in vorm en aantal groter is dan bij normaal glomusweefsel.
De kernen zijn irregulair en bevatten meer dan één nucleolus (Moore, 1973).
2. De steuncellen en synaptische contacten ontbreken (Grimley en Glenner, 1967, Gonzales Angulo, 1968, Fernandez, 1975).
3. Het voorkomen van een zogenaamde Target-nucleolus in de kern van de epitheloide hoofdcel (Gonzales-Angulo, 1968).
4. Er worden hyperplastische vormen van het Golgi-apparaat en het endoplasmatische reticulum gevonden (Gonzales-Angulo, 1968).
5. Neuro-secretoire osmofiele granulae in het cytoplasma zijn meer verscheiden van vorm en grootte (Gonzales-Angulo, 1968).



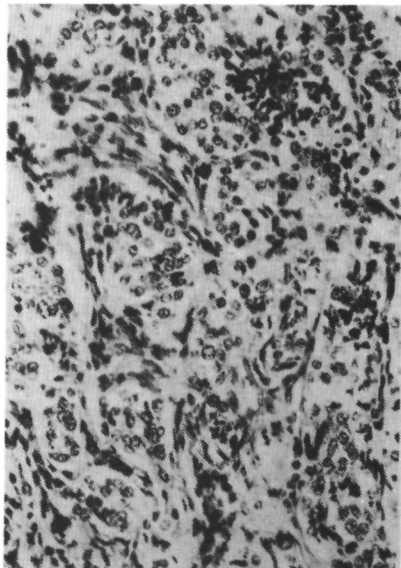
Figuur I, 2: "usual pattern"



Figuur I, 3: variant "usual pattern"



Figuur I, 4: adenoma-like type



Figuur I, 5: angioma-like type

Thomsen (1974) onderschrijft de beschrijvingen van het electronenmicroscopisch beeld van glomustumoren, doch stelt dat de hoofdcellen van glomustumoren niet essentieel verschillen van die van normaal glomusweefsel.

Gonzales-Angulo (1968) en Stiller (1974) daarentegen verdedigen de stelling, dat glomustumoren een ultrastructuur vertonen, die suggestief is voor de neoplasmatische aard van de aandoening.

5 Maligne ontaarding

Hoewel glomustumoren in het algemeen tot de benigne tumoren worden gerekend, geven zowel het histologische beeld als het klinische gedrag nog al eens aanleiding dit in twijfel te trekken.

Voor zover de histologische kenmerken van een tumor bepalend zijn of deze tot de benigne of maligne tumoren moet worden gerekend doet zich bij glomustumoren het probleem voor, waar de grens tussen goed- en kwaadaardigheid moet worden gelegd. Worden criteria als de aanwezigheid van celpolymorfie, mitosen en kapselinvasie als tekenen van maligniteit beschouwd, dan zou in sommige series het percentage maligne tumoren aanzienlijk kunnen zijn.

Het is echter de vraag, of deze cellulaire kenmerken op zich voldoende zijn, om van een maligne tumor te mogen spreken.

Ook de vaak beschreven infiltratieve groeiwijze van de tumor (Gerlings, 1979) blijkt, volgens sommigen, eerder teruggevoerd te moeten worden op ingroei langs anatomische wegen en daarmee gepaard gaande druknecrose van benige structuren (Pryse-Davies, 1964, Van Oppenraay, 1965). De hiermee gepaard gaande destructie kan zeer aanzienlijk zijn en het is niet verwonderlijk, dat dit vaak beschouwd wordt als een uiting van klinisch maligne gedrag. Ook de neiging tot recidiveren na chirurgische verwijdering wordt als argument gebruikt voor het maligne karakter van deze tumor, temeer daar het karakter van de tumor na onvolledige chirurgische verwijdering kan veranderen. Doch ook hieraan kan onvoldoende bewijskracht worden ontleend, om van een maligne tumor te mogen spreken.

Aan het begrip maligne degeneratie wordt voor wat betreft de glomustumor dan ook door verschillende auteurs een andere inhoud gegeven. Naast de beoordeling van de histologische beeld en het klinisch gedrag, waaronder groeisnelheid, infiltratieve groei en neiging tot recidiveren worden begrepen, wordt het voorkomen van lymfogene en/of hematogene metastasering als het enige goede criterium van het potentieel maligne karakter van deze tumor beschouwd (Rosenwasser, 1958, Alford, 1962, Druck, 1976).

De kans op metastasering vertoont geen relatie met de histologische kenmerken van de tumor, zodat metastasering van deze tumor dan ook bij de histologisch meest benigne vormen kan voorkomen.

Dit bevestigt dan ook de waarneming, dat aan het histologische beeld geen prognostische waarde kan worden toegekend (Rosenwasser, 1958).

De frequentie van gevonden metastasen van glomustumoren in series beschreven in de wereldliteratuur, wordt nogal verschillend opgegeven en varieert van 1 tot 8%. De belangrijkste verschillen worden gemeten als men naar de frequenties van metastasen kijkt bij de afzonderlijke localisaties. Vooral voor glomus vasaletumoren wordt een hoog metastaseringspercentage gevonden (16%, Kahn, 1976 en 19%, Druck, 1976), terwijl dit voor glomus jugularetumoren veel lager is (4%, Kahn, 1976). Staats (1966) vermeldt een metastaseringspercentage van 6,4 voor glomus caroticumtumoren, gelijkelijk verdeeld over lymfogene en hematogene metastasen.

Rosenwasser wijst in 1958 op het feit, dat het vinden van een tweede glomustumorlocalisatie vaker een tweede focus is dan een metastase, tenzij dit glomusweefsel wordt aangetroffen in organen als lever, milt, corpus vertebrae, ribben en pleura visceralis, waar geen glomusweefsel bekend is. Het is dan ook van het grootste belang om onderscheid te maken tussen het multifocaal voorkomen van glomustumoren en metastasering naar andere organen (Dibble, 1963). Metastasering treedt in de regel pas laat op in de natuurlijke historie van glomustumoren (Say, 1973).

6 Fysiologie, chemoreceptieve en endocriene aspecten

Het glomus caroticum ligt dicht bij de sinus caroticus, een verwijding van de arteria carotis interna, voorbij de carotisbifurcatie. Hun afferente parasympatische vezels voegen zich bij de afferente zenuwvezels van de sinus caroticus, tot de zenuw van Hering, welke zich aansluit bij de N glossopharyngeus, op weg naar het ademcentrum.

Op grond van het nauwe contact van de epitheloïde hoofdcellen met de vaatwanden en hun afferente innervatie, veronderstelde De Castro (1951), dat het glomus caroticum een chemoreceptieve functie heeft. Proefnemingen van Gosses (1936) hebben aangetoond, dat een verlaagde arteriële zuurstofspanning de ademhaling stimuleert via prikkeling van het glomus caroticum. De andere paraganglia, zoals glomus aorticum (Gosses, 1936, Becker, 1966) en glomus jugulo-tympanicum (Guild, 1941, Van Oppenraay, 1961) zouden eenzelfde chemoreceptieve functie hebben, doch voor een ander vaatverzorgingsgebied.

Naast hypoxie heeft ook verhoging van PaCO_2 en een daling van de pH een stimulerende invloed op de chemoreceptoren (Leikens, 1960). De indruk bestaat, dat het ademhalingscentrum een zekere tonus bezit, welke varieert onder invloed van de stimuli, afkomstig van het paraganglionaire weefsel (Heymans en Bouckaert, 1930). Gosses (1936) noemt de glomera wachtposten vóór grote vaatgebieden en vóór organen, die zeer gevoelig zijn voor veranderingen in de chemische bloedsamenstelling. In verband met de chemoreceptieve functie, die aan glomusweefsel werd toebedacht, heeft Mulligan in 1950 voorgesteld, de glomustumor chemodectoma te noemen.

Naast de sensorische chemoreceptieve functie van glomera, wordt door verschillende onderzoekers een endocriene functie aan dit weefsel toegeschreven (Berdal, 1962, Glenner, 1962, Duke, 1964, Pearse, 1974, Kersing, 1977). Reeds in 1940 werd door Hollinshead een endocriene functie verondersteld, doch deze leek ondergeschikt aan de chemoreceptieve functie van de glomera. Berdal, (1962) toonde een verhoogd catecholaminegehalte in de urine aan bij patiënten met een glomus caroticumtumor. Met behulp van selectieve Seldinger catheterisatie werden ook verhoogde spiegels van noradrenaline in het bloed aangetoond bij patiënten met een glomus caroticumtumor (Glenner, 1962, Pryse-Davies, 1964) en bij patiënten met een glomus jugulo-tympanicumtumor (Duke, 1964, Seda, 1972, Kersing 1977). Veters, (1970) vond bij een patiënt, lijdende aan een glomus laryngeumtumor, verhoogde catecholamines in de urine. Recent werd vermeld dat de endocriene activiteit van een glomus caroticum en jugularetumor zich ook kan uiten in een serotonine productie, waardoor een carcinoid-syndroom optreedt. (Farrior, 1980).

Een hormonale activiteit van glomustumoren is in de literatuur bij minder dan 1% van de patiënten beschreven.

Het is bekend, dat klimatologische invloeden het ontstaan van tumoren kunnen bevorderen. Zo kan langdurige expositie aan zonlicht het ontstaan van basaalcelcarcinoom van de huid oproepen. Het is tevens bekend, dat het Burkitt-lymfoom tussen bepaalde hoogtegrenzen frequenter voorkomt.

Zo is ook bij vergelijkende morfologische studies van het glomus caroticum bij de mens op grote hoogte (meer dan 4000 meter) en op zeeniveau, aangetoond dat in het hooggebergte de glomera hyperplastisch kunnen zijn veranderd.

Bij koebeesten in het hooggebergte kon Arias-Stella (1969 en 1976) aantonen, dat in 40% der glomera met hyperplastische groei een overgang naar neoplasmatische groei cq. chemodectomata was opgetreden. Ook dierproeven met konijnen en honden hebben een dergelijke pathogenese aannemelijk gemaakt (Edwards, 1970).

Saldana (1973) trof bij een bevolkingsonderzoek in het hooggebergte van Peru een relatief hoge frequentie glomustumoren aan in het hoofd-halsgebied. De frequentie in het hooggebergte was 10 maal groter dan op zeeniveau. Ook bleek op grote hoogte een verdubbeling van het gewicht van de carotislichaampjes op te treden, ten gevolge van lobulaire hyperplasie. De auteurs concluderen, dat chronische hypoxie op grote hoogte een fysiologische stimulus vormt voor hyperplastische verandering in het chemoreceptieve weefsel. Een soortgelijke pathogenese wordt gesuggereerd door Chedid (1974), die bij 50% van de patiënten die leden aan een glomus caroticumtumor verschijnselen vond van chronische respiratoire insufficiëntie ten gevolge van longfibrose, emphyseem en cor pulmonale.

7 Glomustumoren en andere ziektebeelden

In de literatuur over solitair voorkomende glomustumoren treffen wij enige publicaties aan, waarin melding wordt gemaakt van het voorkomen van glomustumoren met geassocieerde anomalieën. Schinke (1976) en Palmer (1978) maken in een overzicht van de literatuur betreffende het geassocieerd voorkomen van glomus caroticumtumoren met andere tumoren van neurectodermale oorsprong melding van de associatie met het phaeochromocytoom (cit: Revak, 1971, Sato, 1974) het medulaire schildkliercarcinoom (cit: Albores-Salvreda, 1968) tumoren van de endocriene pancreas (Goodof, 1943) en de lichaampjes van Zuckermandl (cit: Gragg, 1934).

Carney publiceert in 1977 over het geassocieerd voorkomen van de triade extra-adrenaal paraganglioma, longchondroma en gastrointestinaal leio-myo(sarco)ma. Het voorkomen van deze trias kon door Lacquet bij één patiënt bevestigd worden (1976, 1977, 1979). Van verschillende vormen van cutane of muceuze gezwellen zoals het subcutane lipoom of fibroom is bekend, dat zij als "markers" geassocieerd voorkomen met deze neurectodermale displasieën. De basale stoornis, welke tot deze multipele endocriene adenomatosis leidt, is waarschijnlijk gelegen in genetische factoren, welke invloed hebben op deze, van gemeenschappelijk neurectodermale oorsprong afkomstige structuren (Berg, 1976).

II Glomustumoren van het hoofd-halsgebied

A Tumoren van het glomus jugulo-tympanicum

1 Inleiding

In 1941 gaf Guild een anatomische beschrijving van kleine lichaampjes die voorkomen in het menselijk os temporale en die een histologische overeenkomst vertonen met het glomus caroticum. Hij gaf deze structuren de naam "glomus jugularis". Na bestudering van 88 rotsbeenderen, waarin 248 glomera werden aangetroffen, kon Guild (1953) een verdeling naar localisatie aangeven: 50% van de glomera kwam voor in de adventitia van de bulbus jugularis, direct onder het hypotympanum van het middenoor; 25% was gelegen onder de mucosa van het promontorium in het verloop van de ramus tympanicus (N IX) en 25% was gelegen langs de ramus auricularis (N X) cq. in de canalis mastoideus en tot in de canalis facialis (figuur II, 1). Per os temporale werden gemiddeld 2 tot 3 glomera aangetroffen met een maximum van 12. In enkele gevallen werden geen glomusformaties gevonden.

De grootte der celgroepen varieerde van 0,1 tot 1,5 mm met een gemiddelde van 0,2 tot 0,4 mm.

De naam glomus jugulare wordt in het algemeen gebruikt voor die structuren, die in of nabij de fossa en bulbus jugularis zijn gelegen.

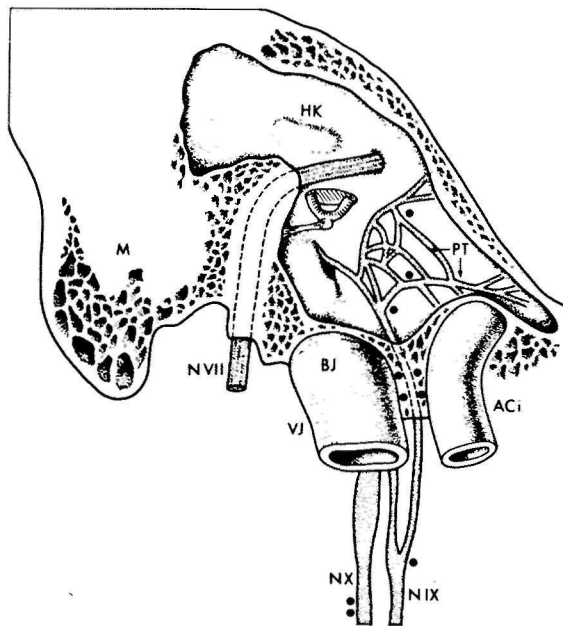
De naam glomus tympanicum wordt gebezigd voor celgroepen in of nabij het cavum tympani. Anatomische grenzen tussen het glomus jugulare en het glomus tympanicum zijn niet steeds duidelijk aan te geven, zeker niet bij tumoren, uitgaande van deze glomera, reden waarom ook in dit proefschrift vaak van het glomus jugulo-tympanicum wordt gesproken. Verwarring tussen het glomus jugulare en glomus vagale, uitgaande van het ganglion nodosum, komt ook nogal eens voor, aangezien beide topografisch zeer dicht bij elkaar gelegen zijn.

Guild's dissecties van het os temporale geven ons een solide anatomische basis, van waaruit de variërende symptomatologie verklaard kan worden.

2 Topografie

Om een goed inzicht te verkrijgen in de anatomische verhoudingen in en rondom het os temporale en in de uitbreiding van tumoren in dit gebied, is het gewenst, enige anatomische referentiepunten wat nader te beschrijven.

Het foramen jugulare is een opening in de schedelbasis, waar pars petrosa van het os temporale en os occipitale aan elkaar grenzen. Het foramen bestaat uit 2 gedeelten: het voorste pars nervosa, waardoorheen de hersenzenuwen IX, X en XI lopen en een achterste pars vascularis, waarin de sinus sigmoideus, sinus petrosus en sinus occipitalis samenvloeien. Zij vormen in de fossa jugularis, gelegen onder het cavum tympani en het labyrint, de bulbus venae jugularis, welke naar caudaal overgaat in de vena jugularis interna. In het foramen jugulare bevinden zich tevens het ganglion superius N IX en ganglion jugulare N X.



Figuur II, 1. Voorkomen van normaal glomusweefsel in het os temporale en ter hoogte van de bulbus jugularis. Verklaring der letters: M-Mastoïd; HK-Horizontale kanaal; N VII-Nervus facialis; PT-Plexus tympanicus; BJ-Bulbus jugularis; VJ-Vena jugularis; ACi-Arteria carotis interna; N X-Nervus vagus; N IX-Nervus glossopharyngeus.

Onder het foramen jugulare bevinden zich het ganglion petrosum N IX en het ganglion nodosum N X.

De nervus hypoglossus (XII) verloopt door de canalis hypoglossus, welke door een benige wand van het foramen jugulare wordt gescheiden.

De ramus tympanicus N IX (nervus Jacobsoni) ontspringt uit het ganglion petrosum en loopt via de apertura inferior van de canaliculus tympanicus naar het cavum tympani, alwaar zij de plexus tympanicus Jacobsoni vormt met vertakkingen naar de N facialis. Zij verlaat het middenoor als nervus petrosus superficialis minor via de apertura superior canaliculi tympanici (figuur II, 1).

De ramus auricularis N X (nervus Arnoldi) ontspringt caudaal uit het ganglion jugulare en loopt craniaalwaarts in de adventitia van de bulbus venae jugularis via de fossa jugularis in de canaliculus mastoideus. Samen met de N VII loopt hij tot aan het foramen stylomastoideum en buigt voor de processus stylomastoideus, naast de nervus auricularis posterior, naar de oorschelp en verzorgt de sensibele innervatie van een deel van de oorschelp en uitwendige gehoorgang.

De innervatie van het glomus jugulo-tympanicum wordt verzorgd door afferente takken van de N IX en N X.

De vascularisatie van de glomera in het os temporale geschiedt voornamelijk door de arteria pharyngea ascendens, een tak van de arteria carotis externa en tevens door anastomosen met de arteria maxillaris.

3 Frequentie van voorkomen

In 1945 publiceerde Rosenwasser als eerste over het bestaan van tumoreuze groei van het glomus jugulare, 4 jaar tevoren door Guild beschreven. Het histologische beeld kwam overeen met dat van het glomus caroticum.

In 1937 werd reeds door Lubbers een gezwelvorming in het os temporale aangetroffen, welke histologisch door Hammer als glomusweefsel werd beschreven. Lubbers meende echter met een zeldzaam geval van maligne ontaarding van een glomus caroticumtumor naar het contralaterale os temporale te maken te hebben.

Bartels kwam in 1949 tot de conclusie, dat deze "metastase" een primaire glomus jugularetumor moest zijn geweest.

Na de publicatie van Rosenwasser in 1945 volgden vele andere, waardoor aan dit aan otologen onbekende ziektebeeld meer bekendheid werd gegeven (Le Compte, 1948, Winship, 1948, Kipkie, 1949, Lattes, 1949, Bartels, 1949, Rosenwasser, 1952, Bickerstaff, 1953, Alford, 1962, Brown, 1967, Fuller, 1967, Rosenwasser, 1973, Spector, 1973 en 1975 en Ogura, 1978). Hoewel sinds 1945 het aantal publicaties over glomus jugularetumoren steeds is toegenomen, blijft het een zeldzaam voorkomende aandoening. De glomus jugularetumoren komen nog minder frequent voor dan het acusticusneurinoom, welke ook als een zeldzame oortumor kan worden beschouwd.

De frequentie van een glomustumor is ongeveer gelijk aan die van het plaveiselcelcarcinoom in het os temporale.

In 1954 publiceerden Bradley en Maxwell, dat in een periode van 35 jaren bij 35000 otologische patiënten 54 tumoren van het os temporale werden gezien, waaronder 10 met een glomus jugularetumor.

Van Oppenraay schatte in 1961 het totaal aantal in de literatuur beschreven en histologisch bevestigde gevallen van glomus jugularetumoren op 172. Brown (1967) noemt een totaal aantal van meer dan 350 gepubliceerde glomus jugulare- en glomus tympanicumtumoren. Het weinig frequente voorkomen van glomustumoren in het hoofd-halsgebied, wordt door Lack in 1977 nog eens benadrukt: in een periode van 1937 tot 1976 worden in het Surgical Pathology Department of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center van de 600.000 aangevraagde weefselonderzoekingen 69 glomustumoren aangetroffen (incidentie 0,012%).

Bij meer dan 13.400 autopsiën gedurende diezelfde periode werd slechts eenmaal en bij toeval een glomus caroticumtumor aangetroffen.

4 Klinische verschijnselen

a leeftijdspreiding

De gegevens uit de literatuur hieromtrent wijzen op een wijde leeftijdspreiding van het voorkomen van glomus jugularetumoren. Voor het twintigste levensjaar worden ze zelden gezien. De maximale frequentie van voorkomen ligt rond het vijftigste levensjaar (Alford, 1962, Kleinsasser, 1963, Fuller, 1967).

Dit gegeven past bij de bevindingen van Guild, die het grootste aantal glomusformaties in het os temporale tussen het dertigste en vijftigste levensjaar heeft gevonden.

Ook uitzonderingen worden in de literatuur vermeld.

Zo is de jongste, beschreven patiënt met een glomus jugularetumor 22 maanden (Busby,

1974) en de oudste 85 jaar (Steward, 1956).

Onlangs werd op de afdeling KNO-heelkunde van het St. Radboudziekenhuis te Nijmegen een patiënt van 9 jaar opgenomen met een aangezichtsverlamming en uitgebreide destructie van het rotsbeen ten gevolge van een glomus jugulo-tympanicumtumor.

b anamneseduur

De periode, gelegen tussen het eerste optreden van symptomen, tot het moment waarop de diagnose glomus jugularetumor wordt gesteld, varieert enorm. Het eerste optreden van de ziekteverschijnselen verloopt vaak sluipend en onopgemerkt. Vooral geleidelijk ontstaan gehoorverlies en oorsuizen worden soms in het begin niet bewust ervaren.

Ook klachten van heesheid, aangezichtsverlamming en tongatrofie leiden niet altijd tot een nader medisch onderzoek.

De variatie in de anamneseduur vertoont uitersten van 2 weken (Conley, 1956) tot 42 jaren (Bickerstaff en Howell, 1953).

De gemiddelde duur van de symptomen, voorafgaande aan het tijdstip van de diagnose, bedraagt voor enkele grote series 6 tot 8 jaren (Capps, 1958, Alford, 1962, Fuller, 1967).

c sexe

In talrijke publicaties wordt vermeld, dat glomus jugularetumoren frequenter bij vrouwen voorkomen. Alford, die in 1962 een verzamelstudie publiceerde over 268 patiënten uit de wereldliteratuur, vond voor glomus jugularetumoren een man:vrouw verhouding van 1:3. Door de meeste auteurs worden in eigen series sexratio's gevonden van 1:4 tot 1:6 (Bartels, 1949, Bickerstaff, 1953, Capps, 1958, Dallacy, 1959, Elders, 1962, Spector, 1973, Thomsen, 1975).

Deze klinische bevinding is niet in overeenstemming met Guild's dissectiebevindingen in het os temporale, waar geen verschil in aantal glomera tussen mannen en vrouwen werd gevonden.

d lateraliteit

In sommige series wordt opgegeven, dat glomus jugularetumoren frequenter linkszijdig voorkomen (Elders, 1962, Spector, 1973, Lack, 1977).

De vraag is, of hier van een voorkeurszijde gesproken moet worden.

e multifocaal optreden

Het multifocaal voorkomen van glomustumoren - hetzij simultaan, hetzij na een tijdsinterval - is sinds lang bekend. De eerste publicatie is van Middleton en Bierring (1897), waarin een patiënt met een bilateraal voorkomende glomus caroticumtumor wordt beschreven.

Na de eerste beschrijving van een glomus jugularetumor door Rosenwasser (1945) volgde de eerste publicatie over het bilateraal voorkomen van glomus jugularetumoren (McNeill, 1955), een overigens uiterst zeldzaam voorkomende bevinding. Incidentie van bilateraal voorkomen van glomus jugularetumor is in de literatuur zeer laag. Van Oppenraay (1961) en Elders (1962)

schatten deze lager dan 1%.

Veel frequenter is het concomitant voorkomen van een glomus jugularetumor en een glomus caroticumtumor (Kipkie, 1949, Bartels, 1949, Lattes, 1949, Conley, 1956, Zacks, 1958, Buckingham, 1959, Resler, 1966).

Onze landgenoot Lubbers was de eerste om over een dergelijke combinatie te publiceren (Bartels, 1949), hoewel dit pas later als zodanig is herkend. Het percentage concomitant optreden van een glomus jugularetumor met andere localisaties wordt door Alford in 1962 in een literatuuroverzicht opgegeven als 3,8. In latere publicaties worden hogere percentages vermeld (Spector, 1975: 10%).

Rosenwasser (1973) stelde dan ook terecht, dat patiënten, lijdende aan een glomustumor, zelfs na curatieve behandeling niet genezen verklaard kunnen worden, aangezien een elders gelegen slapende glomusformatie op een later tijdstip als tumor manifest kan worden. Hij pleit dan ook voor een levenslange follow-up.

f maligne degeneratie

Zoals in het voorgaande reeds vermeld is, wordt in de literatuur betreffende glomus jugularetumoren melding gemaakt van de mogelijkheid tot metastasering. Alford (1962) noemt in een literatuuroverzicht een percentage van 1,9. Metastasering is vastgesteld in lymfklieren (Winschip, 1948), lever (Lattes, 1949, Henson, 1953), longen (Tamari, 1951), pleura en dura mater (Küpper, 1970).

In 1976 publiceerde Welsh voor het eerst over een patiënt, bij wie hij cerebrale metastasering van een glomus jugularetumor meende te hebben aangetoond. In een latere discussie in het tijdschrift waarin deze patiënt werd beschreven, moest deze bewering worden teruggetrokken, zodat tot op heden cerebrale metastasering bij glomustumoren niet is bewezen (Alford, 1977).

g symptomatologie

1 oorsprongsplaats en groeiwijze

Hoewel de symptomen bij de glomus jugulo-tympanicumtumor niet pathognomisch genoemd mogen worden, zijn ze meestal wel richtinggevend. Het klinische beeld wordt slechts ten dele door de anamnese duur bepaald (Bickerstaff, 1953). De aard en progressie van de symptomen wordt veeleer bepaald door de localisatie van de tumor oorsprong en uitbreiding van de tumor zelf. Deze uitbreiding is zeer afhankelijk van locale anatomische verhoudingen en van het biologische tumorgedrag.

Glomustumoren zijn in principe langzaam groeiende zwellingen, met een expansieve uitbreiding. De tumor groeit aanvankelijk langs anatomische ruimten en verbindingswegen, zonder destructie te veroorzaken. Slechts de grote tumormassa's geven door druk aantasting van de omgevende structuren en simuleren aldus agressief destructief gedrag. Het biologisch tumorgedrag kan ook gekenmerkt worden door symbiose met de gastheer, zelfs door involutie, door maligne degeneratie met vorming van metastasen en door multicentrisch optreden (Spector, 1975). Het multicentrisch focus kan de symptomatologie van glomustumoren complex maken, doch juist in deze gevallen is het vaak karakteristiek.

Rosenwasser maakte in 1952 een klinische scheiding tussen de glomus tympanicumtumor, welke meestal een beperkte symptomatologie heeft van voornamelijk otologische aard, en een glomus jugularetumor strictu sensu, welke een uitgebreider otologisch en neurologisch symptomencomplex vertoont.

De uitbreiding van de glomus tympanicumtumor kan in verschillende richtingen verlopen:

- lateraalwaarts, in de richting van het trommelmvlies, vaak erdoorheengroeiend in de meatus acusticus externus;
- uitgroei naar antrum en mastoid; N facialis, gelegen op de overgang van cavum tympani en antrum, kan in een vroeg stadium reeds aangetast worden;
- groei mediaanwaarts, met destructie van het promontorium en van het labyrint. Langs deze wegen kan ook de porus acusticus internus bereikt worden;
- via de dunne bodem van het hypotympanum naar de bulbus jugularis, langs de schedelbasis in de richting van het foramen jugulare;
- groei in het promontorium, via de buis van Eustachius naar de epipharynx.

Uitbreiding van de glomus jugularetumor geschiedt vanuit de adventitia van de bulbus venae jugularis en kan reeds in een vroeg stadium aanleiding geven tot neurologische verschijnselen door uitval van de NN IX, X, XI en XII.

De groeirichting kan als volgt plaatsvinden:

- doorgroei via de benige begrenzing van het hypotympanum naar het middenoor;
- groei in het foramen jugulare en bulbus venae jugularis;
- via het foramen jugulare kan de achterste schedelgroeve bereikt worden, waar de tumor zich epiduraal kan uitbreiden (Van Oppenraay, 1961);
- destructie van het os petrosum, waardoor naast ingroei van de fossa cranii posterior ook middels destructie van de petrosumpunt infiltratie van de fossa cranii media kan optreden;
- via uitbreiding langs de schedelbasis naar voren kan de fossa pterygopalatina bereikt worden en kan de tumor zich via het foramen ovale en foramen lacerum uitbreiden naar de fossa cranii media;
- doorgroei naar caudaal in de weke delen van de hals. Dit geschiedt via doorgroei van het mastoid, of langs de vena jugularis interna.

De vele mogelijkheden van tumorgroei en uitbreiding geven aan, dat slechts in een vroeg stadium tussen glomus tympanicumtumor en glomus jugularetumor gedifferentieerd kan worden. Het belangrijkste criterium hiervoor is een intact benige begrenzing van het hypotympanum.

2 klachten en klinische verschijnselen

Overeenkomstig de origine van de glomustumor, zullen de symptomen zich presenteren (Hatfield, 1972). Vanuit de plexus tympanicus N IX, zal de glomus tympanicumtumor voornamelijk otologische symptomen geven, eventueel later gevolgd door neurologische verschijnselen. Is de oorsprong gelegen in de canaliculus van de ramus auricularis N X of plexus tympanicus N IX, dan zullen veelal otologische en neurologische symptomen tesamen optreden.

Uitgaande van de bulbus jugularis, zal de glomus jugularetumor overwegend neurologische symptomen vertonen.

De otologische symptomatologie - bij glomus jugulo-tympanicumtumoren in 98% der gevallen voorkomend - kenmerkt zich door een sluipend optreden van klachten als pulserend oorzuizen, veelal synchroon met de hartslag, en een gering gehoorsverlies aan de aangedane zijde. Soms gaan deze klachten gepaard met een drukgevoel in het oor of met oorpijn, veroorzaakt door secundaire infectie.

Bij otoscopie valt in dit beginstadium een rood-paarse zwelling achter het trommelvlies op. Positieve druk op de meatus acusticus externus met behulp van de Siegletrechter (proef van Brown) doet het trommelvlies naar mediaal verplaatsen en drukt het tegen de tumormassa, die dan vaak blijkt te pulseren.

Pressie op de ipsilaterale arteria carotis communis, doet de pulsaties verdwijnen. Auscultatie van het mastoid kan soms een thrill doen horen. Het gehoorsverlies is van het geleidingstype. Wanneer de glomustumor het trommelvlies infiltreert, verschijnt met name in het achteronderkwadrant een toenemende vaatinjectie. Bij perforatie wordt een snel bloedende en pulserende granulerende poliep zichtbaar, welke de uitwendige gehoorgang opvult. Punctie, paracentese of poliepeextractie kunnen een onverwacht heftige oorbloeding ten gevolge hebben, die slechts na langdurige tamponnade tot staan komt.

Arosie van het labirynthkapsel zal aanvankelijk aanleiding geven tot klachten van onzekerheid bij het lopen en spontane draaiduizeligheid, welke gepaard gaat met nausea en emesis. Infiltratie van het labirynth zal uiteindelijk een volledige uitval van de functie van het evenwichtsorgaan en van het gehoororgaan ten gevolge hebben.

Ook de perifere facialisparalyse moet tot de otologische symptomen gerekend worden. De N facialis is het meest frequent van het hersenzenuwen aangetast (Ogura 1978: 24%). De laesie is dan gelegen in het middenoor, mastoid of in het os petrosum.

Neurologische uitvalsverschijnselen cq. paralyse van hersenzenuwen treden in 37% der gevallen van glomus jugularetumoren en in 27% bij glomus tympanicumtumoren op. Het foramen jugularesyndroom, met uitval van de hersenzenuwen IX, X en XI, treedt hierbij in 50% der gevallen op. Hierin is frequent de paralyse van de nervus hypoglossus betrokken (Spector, 1975: 7%). In 9% blijkt een volledige uitval van de functie van het labirynth te zijn opgetreden (Ogura, 1978). De klinische verschijnselen van een paralyse van de N accessorius zijn functieverlies en atrofie van de musculus trapezius en sternocleidomastoideus, met een laagstand van de schouder aan de aangedane zijde.

Aantasting van de N vagus geeft verschijnselen, passend bij een uitval van de nervus laryngeus inferior en superior, met eenzijdige stembandstilstand en heesheid. Verdere gevolgen van uitval van de N vagus zijn: paralyse van de pharynxmusculatuur en uitval van sensibiliteit van de pharynx, larynx en achterzijde van de meatus acusticus externus.

Uitval van de N glossopharyngeus geeft een anaesthesie van het palatum molle, ageusie van de achterste tonghelft en parese van de gehemeltebogen (Signe de Rideaux).

Paralyse van de N hypoglossus uit zich in een atrofie en fibrillaties van de homolaterale tonghelft, terwijl de tongpunt naar de gezonde zijde wordt uitgestoken.

Spector meldt, na analyse van de klinische verschijnselen bij glomustumoren in het hoofd-halsgebied, dat het syndroom van het foramen jugulare in 50% gepaard gaat met doorgroei in de middelste schedelgroeve. Uitval van de N hypoglossus wordt een omineëus teken genoemd, daar 75% der gevallen verschijnselen van intracranieële doorgroei in de fossa cranii posterior vertoont.

Ook labirynthaire uitval duidt in 75% der gevallen op intracranieële uitbreiding. Het syndroom van Horner treedt bij glomus jugularetumoren in 6% der gevallen op (Ogura, 1978).

Dit symptoom wijst op infiltratie van de glomustumor in de adventitia van de arteria carotis interna, intracranieel of in het halsgebied. In 50% der gevallen blijkt dan reeds doorgroei in de middelste schedelgroeve te zijn opgetreden.

Intracranieële doorgroei in de fossa cranii media en posterior treedt in 14,6% der gevallen van glomus jugularetumoren op (Spector, 1975). De symptomatologie bij doorgroei in de middelste schedelgroeve beslaat achtereenvolgens ipsilaterale temporopariëtale kloppende hoofdpijn, syndroom van Horner, abducens- en trigeminusparalyse, unilateraal papiloedeem en proptosis van het oog aan de aangedane zijde.

Invasie van de achterste schedelgroeve is vaak geassocieerd met het syndroom van het foramen jugulare, hypoglossusparalyse, occipitale hoofdpijn en papiloedeem.

Hoewel bij glomustumoren de intracraniele doorgroei in het algemeen tot epiduraal beperkt blijft en een doorbraak door de dura zelden wordt vermeld (Van Oppenraay, 1961) zijn complicaties van ingroei in het centrale zenuwstelsel mogelijk (Spector, 1975). Zij uiten zich in acute obstructie van de aqueductus Sylvii, hydrocephalus en compressie van de ipsilaterale cerebellaire hemisfeer. Hier is sprake van een eindstadium van de ziekte. Intracerebrale metastasering van glomustumoren is in de literatuur nimmer bewezen geacht (Welsh, 1976, Alford, 1977).

Vaak is getracht om klinische indelingen en stadiëringen van glomus jugularetumoren samen te stellen (Bickerstaff, 1953, Alford, 1962 en McCabe, 1969).

Deze indelingen werden steeds verlaten, daar geen juiste correlatie gevonden werd tussen de symptomatologie en de prognose.

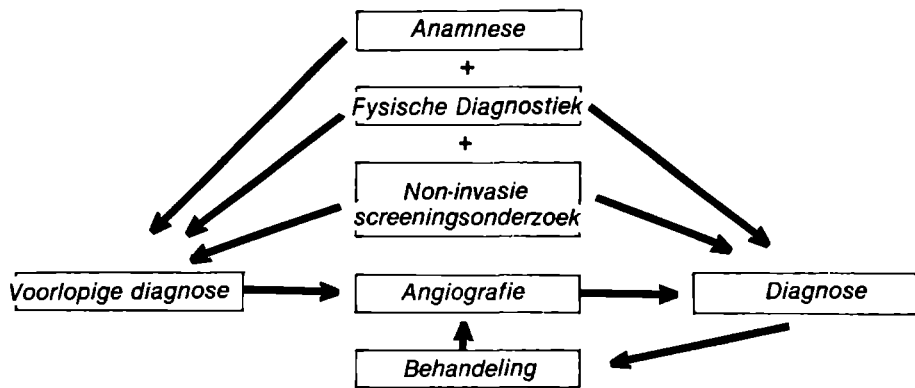
De voornaamste oorzaken hiervan zijn het wisselend biologisch gedrag van de tumor en zijn grillige doorgroei langs wegen van minste weerstand en langs bestaande anatomische structuren.

Geen enkel klinisch verschijnsel geeft juiste informatie over de volledige uitbreiding van de tumor. Zij helpt slechts de plaats van de tumor te localiseren. Om een juiste uitbreiding van de tumor te kunnen bepalen, is een volledig oto- neuro- radiologisch onderzoek noodzakelijk.

5 Diagnostiek

Bij verdenking op de aanwezigheid van een tumor van het glomus jugulare dient door de otoloog een gedifferentieerde reeks van onderzoeken te worden uitgevoerd. Deze beogen een zo nauwkeurig mogelijke indruk te geven van de localisatie en uitbreiding van de tumor om de therapeutische consequenties te kunnen vaststellen. (figuur II, 2)

- a. anamnese en familieanamnese.
- b. fysisch diagnostisch onderzoek, omvattende een algemeen KNO-heelkundig onderzoek, inclusief palpatie van de hals.
- c. algemeen neurologisch onderzoek, in het bijzonder onderzoek der hersenzenuwen.
- d. audiometrisch onderzoek bestaande uit minimaal toonaudiometrie voor lucht- en beengeleiding en impedantiemetrie.
- e. een oriënterend vestibulair onderzoek, eventueel aangevuld met electronystagmografisch onderzoek. Dit laatste onderzoek geeft meestal weinig informatie, aangezien de temperatuursverschillen bij een grote vasculaire poliep in de uitwendige gehoorgang onvoldoende naar het labyrint worden overgedragen.



Figuur II, 2: diagnostiek bij glomustumoren

f. röntgendiagnostiek.

De meeste informatie omtrent plaats en uitbreiding van glomustumoren wordt verkregen door röntgendiagnostisch onderzoek.

Gezien de erosieve groeiwijze en de vaatrijkdom van de glomustumoren is het in de meeste gevallen mogelijk met behulp van röntgendiagnostiek de plaats, grootte en uitbreiding van de tumor in de omliggende structuren te bepalen. De volgorde van het röntgendiagnostisch onderzoek bij de glomus jugularetumoren is als volgt:

1. Overzichtopnamen van de schedelbasis en gerichte opnamen van het foramen jugulare en van het cavum tympani.

Aangezien de tumor in een groot aantal gevallen de corticalis van de omliggende botstructuren doorbreekt, zijn de voor de röntgendiagnostiek van glomus jugularetumoren overzichtopnamen van schedelbasis en ossa petrosa van belang.

- in de zijdelingse projectie van het os petrosum en mastoid (Schüller) is soms destructie van het bot te zien. Indien de Schüller opname gesluierd is, kan dit wijzen op een afsluiting van het mastoid, wat soms een begeleidend verschijnsel is van een glomustumor in de trommelholte (Riemenschneider, 1935, Hawkins, 1961 en Alford, 1962).
- De Guillen-opname geeft een overzicht van de bodem en de mediale begrenzing van de trommelholte, waarop erosie van het promontorium en eventueel dislocatie en erosie van de gehoorbeentjes zijn vast te stellen.
- Het foramen jugulare laat zich het best beoordelen aan de transbuccale en submentale symmetrische opname van de schedelbasis (Chaussé II).

2. Tomografie van het os petrosum en de schedelbasis geeft een mogelijkheid tot nauwkeuriger beoordeling van het cavum tympani en het foramen jugulare, waarbij eventuele destructie nauwkeurig kan worden vastgesteld (Wright, 1979).

3. Bij het vaatonderzoek van de glomustumor is de selectieve catheterisatie volgens Seldinger de meest waardevolle diagnostische procedure gebleken (Lack, 1977) en dit is heden de gebruikelijke techniek bij het opsporen van deze vaatrijke gezwellen.

Voor de introductie van de arteriografie werd de diagnose glomustumor meestal postoperatief gesteld, na bestudering van het histologische preparaat.

In 1938 paste Lichtenauer als eerste de carotisangiografie toe tijdens de operatie van een patiënt met een glomus caroticumtumor. Later werd deze methode voor het eerst praeparaatief uitgevoerd door Idbohm (1951) om te differentiëren tussen aneurysma en glomus caroticumtumor.

Sindsdien heeft de carotisangiografie een vaste plaats verworven bij de diagnostiek van glomustumoren.

Het angiografische beeld van de glomustumor is kenmerkend. In de meeste gevallen wordt de glomus jugularetumor gevasculariseerd door een zijtak van de arteria carotis externa, de arteria pharyngea ascendens. Ook kan de tumor arteriële takken ontvangen van de carotis sifon, de arteria basillaris en de arteria cerebelli posterior, zodat ook onderzoek gedaan moet worden naar het beloop van de arteria carotis interna en arteria vertebralis. De vaatrijke glomustumor heeft via zijn vele arterioveneuze shunts een snelle afvloed naar de sinus sigmoideus en andere durale sinussen van de schedelbasis, zodat deze op het angiogram reeds in een vroeg arteriële fase zichtbaar zijn. De contraststof blijft lang in de tumor aanwezig, dit in tegenstelling tot vele andere vaatrijke gezwellen, waar die snel verdwijnt.

Gezien de superpositie van de botstructuren bij het arteriogram is subtractie van de arteriogrammen noodzakelijk, omdat alleen dan de zeer kleine glomus tympanicumtumoren zichtbaar te maken zijn (Ziedses des Plantes, 1971).

De ingroei en obstructie van de vena jugularis interna door de tumor kan vastgesteld worden door middel van retrograde jugularografie, waarbij de contraststof onder hoge druk wordt geïnjecteerd en retrograde vulling optreedt van de vena jugularis Interna (Gejrot en Hamberger, 1964).

4. Röntgendiagnostiek van de ossa petrosa met behulp van de CAT-scan.

De waarde van de computerised tomografie in de vroegdiagnostiek van intracranieële gezwellen van het os petrosum kan nog niet met voldoende zekerheid beoordeeld worden. Tot op heden is de techniek onvoldoende gevoelig en betrouwbaar gebleken om de exacte uitbreiding van een kleine glomustumor aan te geven. Vooralsnog lijkt de voornaamste waarde van de CAT-scan als bijdrage aan dit onderzoek gelegen te zijn in het bepalen van de intracranieële doorgroei van deze tumoren (Bergeron, 1977, Spector, 1979).

Het is te verwachten, dat de komende ontwikkelingen op dit gebied betere mogelijkheden zullen bieden bij de diagnostiek van glomustumoren.

g. histologisch onderzoek

Het klinische beeld van de glomus jugulo-tympanicumtumor is in het algemeen dermate karakteristiek (Rosenwasser, 1952) en het röntgenologische arteriografische beeld zo pathognomonisch (Weber, 1974 en Holgate, 1978), dat histologische diagnostiek niet noodzakelijkerwijs het sluitstuk van de diagnose hoeft te zijn. Bij oppervlakkig gelegen tumoren zal de biopsie weinig andere problemen geven dan een abundante bloeding. Indien een proefexcisie gewenst wordt geacht, zal deze diep in het pathologische weefsel uitgevoerd moeten worden, aangezien een te oppervlakkig uitgevoerde biopsie grote kans geeft op het verkrijgen van granulatiweefsel, dat rondom de tumormassa is gelegen (Bartels, 1949).

h. dynamische angioscintigrafie en skeletscintigrafie

De dynamische angioscintigrafie bij de glomustumoren van het hoofd-halsgebied biedt nieuwe mogelijkheden voor vroegdiagnostiek (Russell, 1975, Alavi, 1976 en Ruys, 1978). Deze methode is vooral geschikt voor toepassing bij screening van families op het voorkomen van glomustumoren. Deze methode paart de voordelen van een niet-invasieve en relatief eenvoudige techniek aan de belangrijke bijdrage, die dit onderzoek aan de vroegdiagnostiek van glomustumoren kan leveren. Gebleken is uit recente literatuurgegevens, (Ruys, 1977), dat angioscintigrafie een nuttige screeningsmethode is bij de diagnostiek van verschillende vaat-aandoeningen. Verhoogde perfusie en accumulatie van radioactiviteit kan op dynamische angioscintigrammen zichtbaar gemaakt worden. Aldus kunnen met deze techniek vaatgezwollen in het hoofd-halsgebied en in de thorax en het abdomen worden opgespoord. Door middel van skeletscintigrafie kan erosie van bot met name van de schedelbeenderen worden aangetoond.

6. Differentiële diagnostiek

Bij een verdachte symptomatologie en een afwijkend otologisch beeld zal gedifferentieerd moeten worden van tubaircatarrh, acute otitis media, banale oorpoliep, chronische muceuze otitis media, cholesteatoom, intra-tympanaal cholesterolgranuloom, hemangioom, middenoorcarcinoom, sarcoom of metastase aan de schedelbasis.

Angiografisch zal gedifferentieerd moeten worden van het arterioveneuze aneurysma, de hoge bulbus jugularis en een aberrante arteria carotis interna.

Histologisch kan overeenkomst bestaan met het hemangio-endotheloom, het angioom, angio-fibroom, embryonaal rhabdomyosarcoom en histiocytosis-X in het os temporale.

Niet de differentiatie van andere pathologische processen bepaalt de moeilijkheid van diagnostiek van glomus jugularetumoren, doch het feit, dat door de zeldzaamheid van de aandoening de mogelijkheid ervan vaak niet wordt overwogen.

7. Behandeling

De behandeling van tumoren van het glomus jugulo tympanicum is niet eenvoudig. De ligging van een tumor in of rondom het foramen jugulare maakt de tumor moeilijk toegankelijk voor chirurgische extirpatie. Het histologisch benigne en hoog gedifferentieerde karakter van de tumor houdt als vanzelfsprekend in, dat hij tevens weinig stralengevoelig is. Nieuwere behandelingstechnieken zoals bij voorbeeld embolisatie laten nog geen betrouwbare evaluatie toe, aangezien de ervaring hiermee te beperkt en te kort is. De keuze voor een van deze behandelingsmodaliteiten plaatst de therapeut voor een dilemma, tenzij hij door vooroordeel of ervaring zijn keuze voor altijd heeft bepaald.

De chirurgische behandeling heeft vanaf het begin de meeste medestanders gehad. Dit is niet verwonderlijk als men bedenkt, dat de meeste publicaties over behandeling van een glomus jugulo-tympanicum uit de Verenigde Staten afkomstig zijn, waar altijd meer voorkeur heeft bestaan voor chirurgische behandeling van oncologische afwijkingen. Het histologisch benigne karakter van de tumor is altijd het belangrijkste argument geweest voor de voorstanders van chirurgische behandeling, om de nadelen hiervan op de koop toe te nemen.

Chirurgische behandeling van meestal beperkte zuivere glomus tympanicumtumoren geeft in het algemeen geen onoverkomelijke problemen. Door middel van een operatieve transmeatale benadering met opklappen of wegnemen van het trommelvlies, komt de tumor gemakkelijk a vue. De kleinere tumoren kunnen zonder meer langs deze weg worden verwijderd. Iets grotere tumoren, die zich naar hypo- of epitympanum uitbreiden, kunnen door wegname van bot verder geëxposeerd worden. Dit kan in het eerste geval door een hypotympanotomie, zoals door Shambough (1955) beschreven, of in geval van epitympanaal groeiende tumoren via een atticotomie of radicale mastoïdectomie. Volledige expositie, alvorens tot extirpatie van de tumor over te gaan, is van het grootste belang, om niet door bloeding het zicht in het operatieterrain te verliezen. Hypotensie kan bij de operatie van deze tumor uitkomst bieden (House, 1968).

De tumoren van het glomus jugulare strictu sensu, dus primair uitgaande van het glomusweefsel rondom de bulbus jugularis, zijn chirurgisch heel moeilijk te benaderen. De grote vasculariteit van de tumor, de ingroei in de grote vaten en de nabijheid van vitale structuren, maken exploratie moeilijk en riskant.

De benadering van de tumor geschiedt langs een gecombineerde mastoid- halsbenadering, zoals oorspronkelijk beschreven door Shapiro (1964). Een mastoïdectomie wordt gedaan met vrijleggen van de N facialis. Een posterieure tympanotomie verschaft toegang tot het middenoor. De dura van de achterste schedelgroeve en de bulbus jugularis worden vrijgeprepareerd. De mastoidpunt wordt verwijderd en het foramen stylomastoideum met het eerste extratemporale gedeelte van de N facialis worden vrijgelegd. In de hals worden de arteria carotis interna, vena jugularis interna en de NN vagus en accessorius vlak onder de schedelbasis vrijgelegd. De vena jugularis interna wordt onderbonden, de sinus sigmoideus wordt in de sinusdurahoek afgesloten. De tumor is nu voldoende geëxposeerd om hem met de vena jugularis in het carotiskanaal van de arteria carotis te scheiden. Hierbij treedt meestal een vrij abundant bloedverlies op, vooral uit de sinus petrosus.

Radicale verwijdering langs deze weg blijft moeilijk, omdat de tumor slecht afgekapseld is, vaak vergroeid is met de wand van de arteria carotis interna of zich langs de vaten of zenuwen te ver intracranieel uitbreidt.

De radiotherapeutische behandeling bestaat uit een bestraling met megavoltapparatuur op het gebied van de tumor. De totale tumordosis dient bij deze tumoren hoog te zijn en zal meestal tussen de 5000 en 6000 Rad liggen, gegeven in gefractioneerde doses over een periode van 5-6 weken. In het algemeen wordt aangenomen, dat door een bestraling de groei van deze tumoren op zijn minst wordt geremd en in sommige gevallen de tumor kleiner wordt of zelfs kan verdwijnen. Over het effect van radiotherapie op deze tumoren is veel gespeculeerd. Bij histologisch onderzoek van bestraalde glomustumoren is de meest kenmerkende bevinding uitgebreide fibrose, vooral peri-vasculair (Rosenwasser, 1969, Silverstone, 1973, Spector, 1975, Thomsen, 1979).

Belangrijke afwijkingen worden echter ook in het vaatsysteem zelf gevonden (Maruyama, 1971). Door fibrosis van de intima en een occlusie door endarteriitis van capillairen en sinusen, treedt een reductie in grootte en aantal van de vaten op. De verminderde vascularisatie heeft invloed op de tumorcel zelf en op de uiteindelijke grootte van de tumor. Na verloop van tijd kan echter recanalisatie van de geoccludeerde vaten optreden, zoals met behulp van herangiografie na bestralingstherapie is aangetoond (Maruyama, 1971, Handel, 1977).

Het directe stralingseffect op het tumorparenchym zelf is minimaal.

De belangrijkste gevaren van de radiotherapeutische behandeling zijn blijvende beschadigingen aan het in het bestralingsveld gelegen hersenweefsel (Meyers, 1971, Handel, 1977).

Als derde nieuwere therapiemodaliteit is embolisatie van de toevoerende vaten van de tumor reeds genoemd. Deze nieuwere verworvenheid van de interventieradiologie bestaat uit het per Seldingercatheter inbrengen van weefsel of kunststofpartikels in de toevoerende vaten van de tumor. Hiervoor kunnen worden gebruikt stukjes gelfoam, spierweefsel, acrylbolletjes en andere materialen. De afsluiting van de toevoerende vaten leidt tot trombosering en vermindering van het vaatbed van de tumor. De reductie van het tumorvolume kan aanvankelijk aanzienlijk zijn, doch later treedt revascularisatie van de tumor op (Hexter, 1973 en 1974, Picard, 1976, Ogura, 1978).

De embolisatie wordt als een belangrijke aanvullende behandelwijze beschouwd, vooral om het vaatbed en daarmee de doorbloeding van de tumor voor een operatie zoveel mogelijk te beperken (Hexter, 1974, Hilal, 1975, Ogura, 1978).

De meeste auteurs geven niettemin de voorkeur aan chirurgische behandeling. Dit geldt zoals vermeld in het bijzonder voor tumoren van het glomus tympanicum, doch ook voor tumoren van het glomus caroticum. De voorkeur voor chirurgische behandeling is vooral gebaseerd op de aanvechtbare veronderstelling, dat radiotherapie geen aantoonbaar effect op deze tumor zou hebben (Rosenwasser, 1952). Over de chirurgische behandeling van de beperkte stadia van deze tumor volgens indeling van Alford (1962) heeft nooit veel twijfel bestaan. Voor de meer uitgebreide tumoren zijn de meningen over de meest gewenste behandelwijze verdeeld gebleven.

Verschillende auteurs hebben door verbeterde prae-operatieve diagnostiek en voorzorgen de risico's van deze operaties aanzienlijk verkleind (Rosenwasser, 1973, Moore, 1973, Spector, 1973, Glascock, 1974, Gu  rier, 1977, Ogura, 1978, Fish, 1978, Glascock, 1979 en Fish, 1979). Toch bedraagt de operatieve mortaliteit om en nabij 5-10%. Dit laatste moet als aanzienlijk worden beschouwd, als men bedenkt dat de tumor histologisch benigne is en in de meeste gevallen langzaam groeit.

Over het natuurlijke verloop van deze tumor is weinig bekend, maar het staat wel vast, dat veel mensen met een onbehandelde glomustumor oud zijn geworden. In vele gevallen is het bestaan van de tumor of de symptomen ervan reeds vele jaren bekend.

Naast de risico's van de chirurgische ingreep moet ook rekening worden gehouden met de beperkte mogelijkheden om radicaal te zijn bij de extirpatie van de uitgebreide tumoren. Hoe groter de tumor, hoe groter de kans dat perifere uitlopen van de tumor achterblijven, die weer zullen uitgroeien tot nieuwe tumoren. Het is daarom niet verwonderlijk, dat anderen gewezen hebben op de voordelen van radiotherapeutische behandeling van deze tumoren (Maruyama, 1971, Meyers, 1971, Van Baars, 1975, Cole, 1979, Thomsen, 1979). In de meeste gevallen treedt tumorreductie op, of vermindering van symptomen zoals afname van intensiteit van hinderlijk oorsuizen. Ook combinatie van deze twee behandelingsmethoden is beschreven, zowel in de vorm van operatie met nabestraling voor achtergebleven tumorresten of bij tumorrecidief (Rosenwasser, 1973), of als radiotherapie 6-12 maanden voor een operatie, om de vascularisatie van de tumor te verminderen (Spector, 1974).

Het langzame beloop van de tumor maakt een goede evaluatie van de behandelingsresultaten pas na vele jaren mogelijk.

Daarom behoeven deze patiënten ook een levenslange follow-up. Over de bijdrage van iedere behandelingswijze aan genezing van de tumor en levensgeluk van de patiënt, zal pas over vele jaren een meer definitief oordeel kunnen worden uitgesproken.

B. Tumoren van het glomus caroticum

1. Inleiding

In de 18e eeuw heeft Von Haller (1743) als eerste een anatomische beschrijving gegeven van het glomus caroticum, dat door hem het ganglion minutum werd genoemd. In 1862 gaf Luschka de eerste gedetailleerde histologische beschrijving van het glomus caroticum. Pas in 1891 wordt door Marchand het eerste originele operatieverslag gegeven van een patiënt met tumorgroei, uitgaande van het glomus caroticum.

In de Nederlandse literatuur is de glomus caroticumtumor uitvoerig beschreven vanuit anatomische, fysiologische en klinische gezichtshoek (Gosses, 1936, Verhagen, 1954, Lelkens, 1960, Elders, 1962).

De glomus caroticumtumor is de meest bekende der chemodectomen. Onder de vele ziektebeelden die met een zwelling in de hals gepaard gaan neemt hij nog immer een bijzondere plaats in. In de literatuur werden onder andere door Schmidt (1978) reeds meer dan 550 patiënten met een glomus caroticumtumor beschreven.

2. Topografie

Het glomus caroticum is een ovaalvormig orgaan van $5 \times 3 \times 2$ mm en is gewoonlijk medio-dorsaal van de carotisbifurcatie gelegen. Het wordt bekleed door een fibreus kapsel en is hiermee aan de bulbus van de arteria carotis communis gefixeerd (ligament van Mayer). Via dit ligament wordt het glomus caroticum gevasculariseerd vanuit de arteria carotis externa, doch ook wel vanuit de arteria carotis interna, arteria vertebralis en soms truncus costocervicalis en thyreocervicalis.

De veneuze afvoer geschiedt langs de vena laryngea superior, vena lingualis of venae pharyngeae.

Het glomus caroticum wordt rijk geïnnerveerd. De innervatie is hoofdzakelijk sensibel en vindt plaats via afferente takken van de N glossopharyngeus en N vagus. Tevens bestaat orthosympathische, vasomotorische innervatie, welke afkomstig is van het ganglion cervicale superius. Het glomus caroticum is de grootste der paraganglia.

3. Klinische verschijnselen

a. leeftijdspreiding

De leeftijd waarop de eerste klachten optreden varieert enorm. De literatuur vermeldt leeftijden van 7 tot 77 jaar met een maximale frequentie in de derde en vierde decade, tussen 25 en 40 jaar.

b. anamneseduur

De anamnese is lang aangezien de glomus caroticumtumor aanvankelijk geheel symptomeloos is en eenmaal opgemerkt als zwelling aan de hals, als ogenschijnlijk onschuldig blijkt ervaren te worden. Geneeskundige hulp wordt dan ook vaak laat ingeroepen. Het tijdsinterval

tussen het begin van de klachten en het stellen van de (histologische) diagnose, wordt gemiddeld op 7 jaren geraamd (Phelps, 1937).

c. sexe

Glomus caroticumtumoren komen bij mannen en vrouwen even frequent voor. Slechts publicaties over het voorkomen van glomus caroticumtumoren in het hooggebergte (Saldana, 1970 en 1973) duiden op een onbegrepen voorkeur voor het vrouwelijke geslacht.

d. lateraliteit

In het algemeen blijkt in de literatuur over glomus caroticumtumoren geen voorkeur te bestaan voor de linker of rechter halshelft.

e. multifocaal voorkomen

Sinds de eerste beschrijving van bilateraal voorkomen van glomus caroticumtumoren door Middleton en Bierring (1897) wordt in de literatuur een min of meer vast percentage gevonden, waarin de solitaire (= niet-familiaire) vormen van glomus caroticumtumoren bilateraal of concomitant optreden met andere localisaties van paraganglia (Phelps, 1937; 3%, McIlrath, 1963; 2,8%, Pratt, 1973; 4,8%). Chedid (1974) vermeldt dat in een studie van een serie van 90 lijders van niet-familiaire glomus caroticumtumoren de incidentie van bilateraal voorkomen op 7,7% wordt geschat. Dit hoge percentage stoelt waarschijnlijk op het uitvoeren van een jarenlange follow-up, waardoor het optreden van een second primary alsnog gediagnostiseerd kon worden.

f. maligne degeneratie

Ook glomus caroticumtumoren kunnen maligne degenereren.

Staats (1966) vond in een serie van 550 gevallen met glomus caroticumtumoren 6,4% maligne degeneratie, beoordeeld naar 8 gevallen met lymfogene- en 8 gevallen met hematogene metastasering. Ward (1978) vermeldt, dat in een overzicht van de literatuur van glomus caroticumtumoren in 6% der gevallen maligne onttaarding is opgetreden.

g. symptomatologie

Een glomus caroticumtumor geeft ons weinig karakteristieke of richtinggevende verschijnselen of symptomen. Is de tumor in het algemeen symptomarm (Lack, 1966: 80% der gevallen), in de differentiële diagnostiek van een laterale halszwelling dient de mogelijkheid van een glomus caroticumtumor overwogen te worden.

De klinische verschijningsvorm van een glomus caroticumtumor is die van een unilaterale, pijnloze, langzaam groeiende elastische zwelling, welke gepalpeerd wordt in de bovenste voorste halsdriehoek, en aan de achterzijde deels bedekt is door de musculus sternocleidomastoideus. Deze zwelling blijkt anamnestic vaak reeds vele jaren te bestaan. De zwelling is bij palpatie veelal niet gevoelig of pijnlijk. De afmetingen kunnen sterk variëren in grootte. De tumor is beweeglijk ten opzichte van de overliggende huid. Ook opvallend is, dat de tumor ten opzichte van de onderlaag slechts goed beweeglijk is in horizontale richting. In verticale

richting is de tumor in zijn beweeglijkheid beperkt vanwege fixatie aan de arteria carotis communis (symptoom van Fontaine). De tumor vertoont bij palpatie voortgeleide pulsaties, uitgaande van de carotiden, doch pulseert zelf niet. Soms kan een thrill, of ook een geruis over de tumor gediagnostiseerd worden. Locale druk op de tumor kan een tijdelijke afname in grootte veroorzaken, doordat bloed uit het vaatrijke en sponsachtige weefsel geperst wordt. De tumor kan in grootte wisselen onder invloed van emotionele factoren.

Naast het meest voorkomende symptoom van de laterale halszwelling, dient zich een variëteit van andere verschijnselen en klachten aan, welke in een drietal groepen is te onderscheiden:

- Klachten van locale spontane of drukpijn van de tumor zelf. Een vasculaire genese bij overmatige vaatvulling van de tumor of sympatische prikkeling van de vegetatieve zenuw-eindingen kunnen de pijnsensaties verklaren.
- De langzaam groeiende glomus caroticumtumor kan directe drukverschijnselen op omliggende structuren van de hals geven en zelfs neurologische uitvalsverschijnselen veroorzaken. Grotere tumoren kunnen de laterale pharynxwand naar mediaal verplaatsen (Heene-mann, 1979: 30% der gevallen) en zodoende slikklachten veroorzaken. Als zeldzaam moet obstructie van de ademhalingsweg door druk op de trachea beschouwd worden. Heesheid wordt soms veroorzaakt door tumordruk op de N vagus, terwijl deze druk ook aanleiding kan zijn tot hoestaanvallen. Het syndroom van Horner ontstaat ten gevolge van uitval van de orthosympatische halsgrensstreng.
- Het symptomencomplex van het zogenaamde carotis-sinussyndroom, hetgeen op kan treden wanneer de carotis-sinusreflexen geprikkeld worden. De verschijnselen uiten zich in aanvallen van syncopé en aanvallen van Adam-Stokes. Ze ontstaan ten gevolge van een depressoreffect met vasodilatatie en bloeddrukdaling of door vagale prikkeling met asystolie of hartblok. De hieruit voorkomende cerebrale anoxie is verantwoordelijk voor symptomen als sufheid, duizeligheid, collaps en bewusteloosheid.

4. Diagnostiek

Bij de anamnestiche gegevens zijn ook inlichtingen omtrent het mogelijk voorkomen van deze gezwellen in de familie van belang.

Fysisch diagnostisch onderzoek van de hals en neurologisch onderzoek van de hersenzenuwen moeten bij een voorkomende laterale zwelling van de hals aan de mogelijkheid van een zeldzame glomustumor doen denken.

De meest belangrijke diagnostische ingreep is de röntgen contrastangiografie, aangezien deze het klinisch bewijs levert voor het bestaan van een tumor van het glomus caroticum (Ward, 1978). Het röntgenologische beeld kan pathognomisch genoemd worden. De tumoren zijn zeer vaatrijk en vertonen een karakteristiek circumscript netwerk van kleine onregelmatig verloopende vaten, welke door takken van de arteria carotis externa gevoed worden. Rondom de tumor bestaat röntgenologisch een smalle "lege" hof. De carotisbifurcatie is lateraalwaarts verplaatst en de hoek van de vork tussen arteria carotis interna en externa is vergroot.

Het verdient aanbeveling een volledige dubbelzijdige carotisangiografie uit te voeren. Hiermede kan een tweede tumorlocalisatie aan het hoofd-halsgebied worden opgespoord (Boon, 1975, Cook, 1977). Bij verdenking van een glomus caroticumtumor wordt het histologische onderzoek post-operatief uitgevoerd ter bevestiging van de klinisch gestelde diagnose. Prae-operatief uitgevoerde proefpuncties of proefexcisies zijn gevaarlijk en leveren na het angiografisch onderzoek weinig extra informatie op.

5. Differentiële diagnostiek

De voornaamste problematiek bij de diagnostiek van glomus caroticumtumoren ligt niet in het differentiëren van andere pathologische processen aan de hals, doch in het feit, dat door de grote zeldzaamheid en ogenschijnlijke onschuldigheid van de aandoening de mogelijkheid ervan vaak niet wordt overwogen. Het missen van de diagnose en bijgevolg exploreren van de halszwelling, zonder uitgebreide praë-operatieve planning kan voor de patiënt levensbedreigend zijn.

In de literatuur wordt een aantal vaste diagnoses vermeld, die van de glomus caroticumtumor gedifferentieerd dienen te worden (Warren, 1959).

1. Branchiogene cyste. Deze is veelal oppervlakkiger gelegen dan de glomus caroticumtumor en bevindt zich onder het niveau van de carotisbifurcatie. Hij promineert bij groei zelden in de pharynx en is zowel horizontaal als verticaalwaarts beweegbaar.
2. Neurofibroom, uitgaande van de N vagus. Het neurofibroom is veelal gelegen achter de carotiden en niet in verticale richting te bewegen. Het betreft hier een moeilijk van de glomus caroticumtumor te differentiëren aandoening.
3. Metastase van primair schildkliercarcinoom. De metastatische klieren liggen los van de carotiden en zijn doorgaans zachter van consistentie.
4. Aneurysma. Expansieve pulsaties van de vaatzwelling zelf zijn zeer opvallend, terwijl de glomus caroticumtumor alleen voortgeleide pulsaties laat palperen. Angiografie toont een karakteristiek beeld, dat goed van een glomus caroticumtumor te differentiëren is.
5. Tumoren, hetzij primair, hetzij metastatisch in de halsklieren.
6. Lymfadenitis.

6. Behandeling

Tumoren van het glomus caroticum komen uitsluitend voor chirurgische therapie in aanmerking. De risico's van operatie ter plaatse van tumoren die tot in de adventitia van de vaten van de bifurcatie van het carotissysteem groeien zijn heden ten dage uiterst beperkt. Tot voor 20 jaar was het operatierisico aanzienlijk, vooral omdat meestal tot resectie van de halsslagader werd overgegaan, hetgeen een aanzienlijke operatiemortaliteit en, zo geen mortaliteit, dan wel een grote morbiditeit ten gevolge had (Monro, 1949).

Een agressieve benadering waardoor kleinere tumoren eerder gevonden en geopereerd worden en verbeterde chirurgische technieken hebben ertoe geleid, dat de risico's tot een minimum kunnen worden beperkt en aldus meer in overeenstemming zijn met het relatief benigne verloop van deze tumor. De mortaliteit van onbehandelde tumoren wordt geschat op 8% (Rush, 1962). De tumor kan door voorzichtig vrijprepareren van de halsvaten en van de zenuwen gescheiden worden. Ondanks optimale techniek is een recidiefpercentage van 10 tot 20% geen uitzondering.

7. Hormonale aspecten van diagnostiek en behandeling van glomustumoren

Aangezien het bekend is, dat in zeldzame gevallen glomustumoren hormonaal actief kunnen zijn, zal het algemeen onderzoek van de patiënt ook hierop gericht moeten zijn. Indien tijdens het vooronderzoek al sprake is van een duidelijk verhoogde uitscheiding van afbraakproducten van de catecholaminen (noradrenaline en adrenaline) in de urine, zoals een verhoogde uit-

scheiding van VMA of metanefrine, is het gewenst om de patiënt voor het angiografisch onderzoek en prae-operatief te behandelen door gecombineerde blokkade van alfa-adrenerge en beta-adrenerge receptoren.

Tijdens de manipulaties van een hormonaal actieve glomustumor zijn complicaties mogelijk, welke vergeleken kunnen worden met die, welke kunnen optreden bij een patiënt met een phaeochromocytoom. Deze complicaties ontstaan door een acute afgifte van catecholaminen. De verhoogde afgifte van adrenaline leidt met name tot tachycardiën en een verhoogde secretie van noradrenaline tot stijging van de bloeddruk. In de meeste gevallen is er sprake van een te grote afgifte van beide hormonen, doch dit kan van geval tot geval verschillen. De blokkade kan worden uitgevoerd door fentoline (alfa-blokkade) en propranolol HCL (beta-blokkade). Het effect van de behandeling wordt gemeten aan de daling van de tensie, daling van de hartfrequentie en mate van de orthostatische hypotensie. Ten behoeve van een optimaal resultaat van deze behandeling lijkt overleg met een endocrinoloog gewenst.

C Tumoren van het glomus vagale

1 Inleiding

Zoals reeds in het hoofdstuk embryogenese is vermeld, kan men paraganglionair weefsel in het verloop van de N vagus aantreffen en wel van de schedelbasis tot aan de aorta.

Een der belangrijkste localisaties is ter plaatse van het ganglion nodosum. De eerste publicatie over gezwelvorming, uitgaande van het glomus vagale, wordt door Stout in 1935 gegeven. De tumoren, uitgaande van het glomus vagale, zijn zeldzamer dan de reeds besproken glomus jugulotympanicum- en glomus caroticumtumoren.

Kahn (1976) vermeldt in een overzicht van de Engelstalige literatuur over glomustumoren van het hoofd-halsgebied de volgende percentages voor glomus caroticumtumoren, glomus jugularetumoren en glomus vageletumoren te weten 76%, 15% en 9% bij een totaal aantal in de literatuur beschreven glomustumoren van ruim 500 glomus caroticumtumoren, ruim 100 glomus jugularetumoren en 57 glomus vageletumoren.

2. Topografie

De naam paraganglion nodosum is een verzamelnaam voor verschillende paraganglia, die enerzijds buiten de N vagus en onder het foramen jugulare (= paraganglion juxtavagale), anderzijds in het ganglion nodosum van de N vagus (= paraganglion intravagale) zijn aan te treffen. Paraganglionaire celgroepen in het ganglion jugulare van de N vagus doen de grenzen met het paraganglion jugulotympanicum vervagen.

De innervatie geschiedt door visceraal afferente vezels en sensibele vezels van de N vagus. Vascularisatie geschiedt door takken van de arteria carotis externa. De veneuze afvloed heeft plaats langs de venae pharyngeae.

3. Klinische verschijnselen

a. leeftijdspreiding

Ook voor de glomus vageletumoren geldt een grote spreiding in de leeftijd waarop de diagnose gesteld wordt. Kahn (1976) vermeldt een spreiding van 16 tot 86 jaar. De maximale frequentie ligt tussen het 40e en 60e levensjaar.

b. anamneseduur

De anamneseduur bedraagt in het algemeen meer jaren. De literatuur noemt als gemiddelde 4 jaar. Hiervoor zijn waarschijnlijk de volgende 2 factoren verantwoordelijk: De langzame tumorgroei en een zodanige localisatie in de hals, dat de zwelling gedurende lange tijd onopgemerkt kan blijven.

c. sexe

Glomus vageletumoren vertonen evenals glomus jugularetumoren een weliswaar niet-significante voorkeur voor het vrouwelijke geslacht. De verhouding van het voorkomen bij mannen en vrouwen loopt in verschillende relatief kleine series uiteen. (1:4, Kleinsasser, 1963 en 1:6, Spector, 1975).

d. multifocaal voorkomen

Glomus vageletumoren komen multifocaal voor in die zin, dat zij concomitant optreden met glomustumoren van andere localisaties, zoals glomus caroticumtumoren of glomus jugularetumoren. Het bilateraal optreden van glomus vageletumoren wordt in de literatuur niet beschreven, mogelijk ten gevolge van de relatieve zeldzaamheid van de glomus vageletumoren binnen de groep der paragangliomen.

Een voorkeur voor een lichaamshelft wordt in de literatuur niet vermeld.

e. maligne degeneratie

Metastasering wordt vaker vermeld voor glomus vageletumoren dan voor glomus caroticum- en glomus jugularetumoren. Kahn (1976) noemt in een overzicht van de literatuur een maligniteitspercentage voor glomus vageletumoren van 16%. Dit is hoog te noemen in vergelijking met het percentage voor glomus caroticumtumoren (6%) en glomus jugularetumoren (4%).

f. symptomatologie

In het cervicaal verloop van de nervus vagus, speciaal ter plaatse van het ganglion nodosum, bevinden zich paraganglionaire celgroepen. Afhankelijk van de oorsprongplaats van de glomustumor zullen zich verschillende symptomen en verschijnselen openbaren. De glomus vageletumor breidt zich bijna zonder uitzondering uit in de para- of retropharyngeale ruimte, waardoor deze als een zwelling lateraal aan de hals of als een prominente zwelling ter plaatse van de laterale pharynxwand zichtbaar wordt.

De patiënten bezoeken de arts meestal, wanneer het nog een symptomloze zwelling in de

bovenste halsdriehoek betreft (78% der gevallen). In 30% der gevallen wordt dan een zwelling van de laterale pharynxwand gezien (Lack, 1965).

De eerste symptomen van een glomus vageletumor bestaan uit slikklachten, heesheid en globusgevoelens in de hals. Glomus vageletumoren kunnen ook tot parasympatische stoornissen aanleiding geven. Deze uiten zich dan in hoestaanvallen, braakneiging, bloeddrukwisselingen, tachycardie of syncopé.

Naar caudaal groeiend kunnen de glomus vageletumoren tot aan de carotisbifurcatie reiken en met een glomus caroticumtumor verwisseld worden (Kleinsasser, 1963).

Ook kunnen de glomus vageletumoren craniaalwaarts langs de schedelbasis groeien en via het foramen jugulare de achterste schedelgroeve bereiken. Neurologische uitvalsverschijnselen van de hersenzenuwen IX, X, XI en XII treden daarbij op in een hoog percentage (57%, Spector, 1975).

Ver voortgeschreden gevallen van glomus vageletumoren kunnen tenslotte hetzelfde klinische beeld geven als dat van de grote glomus jugularetumoren.

4. Diagnostiek

Resultaten van palpatoir onderzoek van de hals en neurologisch onderzoek van de hersenzenuwen kunnen bij een laterale zwelling aan de hals reden zijn om aan het mogelijk voorkomen van deze zeldzame tumor te denken.

De glomus vageletumor toont zich veelal als laterale zwelling van de hals, welke zwelling vast aanvoelt, pijnloos is en ten opzichte van de omgeving niet goed is af te grenzen. Deze zwelling is gelegen achter de ramus ascendens van de mandibula en wordt aan haar achterzijde begrensd door de musculus sternocleidomastoideus. Er is een verticale fixatie. De tumor is dieper in de hals gelegen dan de glomus caroticumtumor. Soms zijn voortgeleide pulsaties voelbaar.

Het intra-orale onderzoek vertoont in 30% der gevallen een zwelling van de laterale pharynxwand, waarbij de tonsilstreek naar mediaal wordt opgedrukt (Spector, 1975).

Neurologische uitvalsverschijnselen van de hersenzenuwen als gevolg van doorgroei tot in het foramen jugulare uiten zich in het foramen jugularesyndroom en parese van de N hypoglossus van de ipsilaterale zijde. Het syndroom van Horner, als gevolg van aantasting van de cervicale sympatische grensstreng, wordt minder frequent gezien (11%, Spector, 1975).

In het algemeen wordt in de literatuur vermeld, dat bij glomus vageletumoren de neurologische uitvalsverschijnselen 8 jaar na het verschijnen van het eerste symptoom cq. de laterale halszwelling optreden.

Het diagnostische röntgenonderzoek, in het bijzonder planigrafie van de schedelbasis, verschaft informatie over mogelijke botdestructie van de schedelbasis bij doorgroei in het foramen jugulare.

Carotisangiografie vertoont ook bij de glomus vageletumor een karakteristiek beeld: vele gekronkelde vaten, welke tesamen een duidelijk omschreven vaatkluw vormen, gelegen boven het niveau van de carotisbifurcatie. Door de tumor worden arteria carotis interna en externa tesamen naar voren gedrukt.

5. Differentiële diagnostiek

De oplossing bij de diagnostiek van glomus vageletumoren is gelegen in de differentiële diagnostiek van laterale zwellingen van de hals, zoals eerder onder de differentiële diagnostiek

van glomus caroticumtumoren vermeld is. Na klinisch onderzoek en angiografie kan de diagnose vrijwel altijd gesteld worden. Histologisch onderzoek kan de diagnose bevestigen.

6. Behandeling

Tumoren van het glomus vagale komen primair voor chirurgische behandeling in aanmerking. Vooral beperkte tumoren, die niet in het foramen jugulare zijn ingegroeid, laten zich goed en radicaal verwijderen via de hals. Het ganglion nodosum en de nervus vagus zijn meestal in de tumor opgenomen zodat postoperatieve uitval van deze zenuwen eerder regel dan uitzondering is. Vooral als er sprake is van een bilaterale glomus vagale tumor, overigens een uiterst zeldzame bevinding, kan dit voor stem, ademhaling en slikfunctie ernstige gevolgen hebben.

Voor zeer uitgebreide tumoren geldt mutatis mutandis ook hetgeen over glomus jugulotympanicumtumoren is gezegd. Beoordeling van de operabiliteit zal aan de hand van röntgenfoto's worden bepaald.

III Familiair voorkomen van glomustumoren van het hoofd-halsgebied

1. Inleiding

In 1933 publiceerde Chase als eerste over het familiair voorkomen van glomustumoren. Hij beschreef de ziektegeschiedenissen van 2 zusters, bij wie op 27 en 28 jarige leeftijd de diagnose glomus caroticumtumor door histologisch onderzoek werd gesteld, respectievelijk werd bevestigd. Chase noemt iedere verklaring voor het voorkomen van deze tumoren bij 2 zusters louter hypothetisch, doch stelt, dat er mogelijk een familiale hereditaire predispositie bestaat voor het ontstaan van bepaalde tumoren. Van een familieonderzoek werd afgezien, aangezien de anamnese bij geen der familieleden aanknopingspunten gaf voor verder onderzoek.

Na deze eerste publicatie van Chase wordt aanvankelijk in de Engelstalige literatuur sporadisch melding gemaakt van het familiair voorkomen van glomus caroticumtumoren (McNealey, 1939, Sprong, 1949, Lewison, 1950, Lahey, 1951, James, 1953).

De eerste publicatie over familiair voorkomen van glomus vagale tumoren verschijnt in 1956 (Linn).

In de genoemde publicaties werd de diagnose steeds gesteld met behulp van fysisch diagnostisch en histologisch onderzoek.

Bartels geeft in 1949 als eerste in Nederland een beschrijving van het familiair voorkomen van glomustumoren. Hij beschrijft een familie, waarin lijders aan glomus caroticum- en glomus jugularetumoren voorkomen in verschillende, elkaar opvolgende generaties. In zijn proefschrift refereert hij tevens Goekoop, die in 1933 publiceerde over fibro-haemangiomen in het rotsbeen bij 3 zusters. Later werd door toedoen van Bartels deze diagnose herzien en bleken de tumoren histologisch glomus jugularetumoren geweest te zijn. Bartels concludeert, dat het familiale optreden van glomus caroticum- en glomus jugularetumoren op éénzelfde genetische aanleg berust (cit.: "De werking van dit gen schijnt dan dominant te zijn met een niet volkomen penetrantie, waardoor soms slechts één der tumorvormen tot uiting komt"). Hij toont aan, dat de glomustumor als een erfelijk ziektebeeld kan voorkomen en dat de erfgang dan autosomaal dominant is.

2. Frequentie van voorkomen van familiale glomustumoren versus niet-familiaire glomustumoren

Het totaal aantal in de literatuur beschreven solitair voorkomende glomus caroticumtumoren wordt door Staats in 1966 in een overzichtsartikel op ongeveer 500 geraamd.

In een vergelijkende literatuurstudie van de familiale vorm van glomus caroticumtumoren vonden wij tot 1966 63 gevallen beschreven. De verhouding van de in de literatuur vermelde niet-familiaire glomus caroticumtumoren tot familiale glomus caroticumtumoren, bedraagt dan 500 tot 63.

Auteur	Jaar	Lijders	M:V	Multifocaal	Generaties
Chase	1933	2	0:2	1	1
Goekoop	1933	3	0:3	-	1
McNealy	1939	2	2:0	1	1
Bartels	1949	7	4:3	5	3
Wassink/Elders	1949	4	0:4	2	1
Sprong	1949	9	4:5	1	1
Lahey	1951	5	3:2	1	1
James	1953	2	1:1	1	1
Linn	1956	2	0:2	1	1
Ladenheim	1961	2	0:2	-	1
Desai	1961	5	5:0	2	2
Conley	1963	2	2:0	-	2
Dibble	1963	2	1:1	1	1
Rush	1963	6	4:2	2	3
Katz	1964	6	5:1	3	3
Kroll	1964	12	3:9	5	2
Staats	1966	2	2:0	1	1
Piaget	1968	2	0:2	1	1
Ribet	1969	7	5:2	3	3
Wilson	1970	9	6:3	2	3
Sugarbaker	1971	5	4:1	1	4
Pratt	1973	8	1:7	4	4
Chedid	1974	6	4:2	5	2
McGuirt	1974	2	1:1	-	1
Van Baars	1975	2	2:0	-	1
		3	3:0	3	4
Boon	1976	4	1:3	3	1
		4	2:2	2	2
Kahn	1976	6	2:4	-	2
Lack	1977	9	4:5	1	1
Hageman	1978	4	2:2	1	2
Schmidt	1978	2	0:2	2	1
Ruys	1978	10	6:4	3	3
Rose	1979	4	4:0	2	2
		160	83:77*	60	

Tabel III, 1: Publicaties familiair voorkomen van glomustumoren.

*niet significant

Sindsdien zijn, mede dankzij betere bekendheid met het familiair voorkomen van glomustumoren, de families waarin deze aandoening vaker voorkomt actiever nagespoord en onderzocht.

Heden zijn 136 patiënten met familiair voorkomende glomus caroticumtumoren in de literatuur beschreven. Het is niet uitgesloten, dat, naarmate gericht onderzoek van anamnestic verdachte familieleden zal worden uitgevoerd, het werkelijke percentage van familiale glomustumoren ten opzichte van de solitaire, niet-familiaire glomustumoren hoger zal

blijken te zijn (Rosenwasser, 1952, Bickerstaff, 1953, Sillevius-Smit, 1958, Alford, 1962, Rush, 1963, Kleinsasser, 1963, Resler, 1966, Chedid, 1974, Van Baars, 1975, Spector, 1975, Boon, 1976, Hageman, 1978, Ruys, 1978).

In de 32 publicaties betreffende het familiair voorkomen van glomustumoren worden tesa- men 160 lijdens vermeld (tabel III, 1 pg. 45).

Wanneer de tijd, verlopen vanaf de publikatie van Chase (1933) tot heden, in drie perioden van ongeveer 15 jaren wordt verdeeld, dan blijken in de periode 1933-1948 7 lijdens, 1949-1963 46 lijdens en 1964-1979 107 lijdens te zijn beschreven. Hieruit kan worden afgelezen, dat in de loop der tijd steeds frequenter melding wordt gemaakt van dit erfelijk ziektebeeld.

3. Klinische verschijnselen

De *spreiding in de leeftijd*, waarop de diagnose gesteld wordt, loopt bij de in de literatuur ver- melde gevallen van familiaire glomustumoren uiteen van 30 tot 65 jaar. Binnen deze leeftijds- groep bevindt zich 95% van het totaal aantal beschreven patiënten. Een maximum treedt op rond de leeftijd van 42 jaar. De oudste lijder was 73 jaar, de jongste 18 jaar. Er bestaat voor zo- ver kon worden nagegaan, geen verschil in leeftijdspreiding tussen het optreden van glomus caroticumtumoren, glomus vasaletumoren en glomus jugularetumoren.

Bij de familiaire glomustumoren is de *anamneseduur* zeer wisselend. De anamneseduur va- rieert van enige dagen tot tientallen jaren, met een gemiddelde van 8 jaren. Er wordt geen dui- delijk verschil in anamneseduur vermeld voor glomus caroticumtumoren, glomus vasaletu- moren en glomus jugularetumoren. Vergelijkende studie leert, dat leeftijdspreiding en anam- neseduur bij niet-familiaire en familiaire glomustumoren gelijk zijn (Alford, 1962, Brown, 1965, Fuller, 1967, Spector, 1975 en Cook, 1975).

Een opvallend gegeven van glomustumoren in de literatuur is, dat zoals in het vorige hoofd- stuk werd vermeld, bij bepaalde localisaties van glomustumoren een *geslachtsvoorkeur* blijkt te bestaan. Geconcludeerd werd, dat er bij glomus vasaletu- en glomus jugulotympanicumu- moren toch geen significante voorkeur bestaat voor optreden bij het vrouwelijke geslacht. Bij glomus caroticumtumoren werd ook geen geslachtsvoorkeur gevonden. Bestudering van de in de literatuur gepubliceerde gevallen van familiair voorkomende glomustumoren geeft op een totaal aantal van 160 lijdens een geslachtsverdeling van 83 mannen en 77 vrouwen (tabel III, 1).

Bij de uni- en bilaterale glomus jugularetumoren bestaat evenmin een duidelijke voorkeur voor het vrouwelijke geslacht, M:V = 8:12. Daar, waar de glomus jugularetumor concomitant met een glomus caroticumtumor in de ziekte was betrokken, werd evenzo geen voorkeur voor het vrouwelijke geslacht aangetroffen: M:V = 8:4.

Bij de unilaterale en bilaterale familiaire glomus caroticumtumoren was de *sexratio* M:V = 62:54. Overeenkomstig de gegevens uit de literatuur betreffende de niet-familiaire glo- mus caroticumtumoren blijkt ook dat voor de familiaire vormen van glomustumoren geen geslachtsvoorkeur bestaat. Feitelijk zijn slechts 8 stambomen (zie paragraaf III, 10) voldoende nauwkeurig onderzocht om de *sexratio* na te gaan onder de nakomelingen van lijdens, onder wier nakomelingschap zich evenzo lijdens bevinden.

Het blijkt, dat in deze stamboom (tabel III, 1) aldus 18 mannelijke lijdens en 7 vrouwelijke lij- ders konden worden opgespoord. Het aantal nakomelingen van deze mannelijke lijdens be- draagt 81. De *sexratio* hier is M:V = 44:37. Het aantal lijdens onder deze 81 personen is 35 met een *sexratio* van M:V = 19:16.

Het aantal nakomelingen van de vrouwelijke lijdens bedraagt aldus 20. De *sexratio* hiervan is M:V = 7:13, waaronder 1 mannelijke en 3 vrouwelijke lijdens.

Het samenstel van anamnestiche gegevens en klinische verschijnselen wijkt bij de familiäre glomustumoren niet af van dat van de niet-familiäre vormen. Voor zover kon worden nagegaan openbaarde zich de glomus caroticumtumoren en glomus vagalatumoren als een laterale zwellingen van de hals. Van neurologische uitvalsverschijnselen wordt geen melding gemaakt.

Van de 36 beschreven patiënten met een familiäre glomus jugularetumoren werden bij 30 gevallen oorsuizen en geleidingsslechthoedheid vermeld. In 14 gevallen bestond een perifere aangezichtsverlamming, in 10 gevallen een perceptieve doofheid en gelijktijdige uitval van het evenwichtsorgaan. In 10 gevallen werd het syndroom van het foramen jugulare beschreven (N IX, X, XI) en in 7 gevallen een N hypoglossusparalyse.

In 5 gevallen was er uitval van de N V en VI, hetgeen op een doorgroei in de middelste schedelgroeve duidt. Nadere bestudering van de familiäre glomus jugularetumoren leerde, dat de incidentie van de N facialisparalyse 40% is, van het foramen jugularesyndroom 33% en van intracerebrale doorgroei 14%.

N hypoglossusparalyse kwam 4 maal voor tesamen met uitval van de NN V en VI. Dit duidt erop, dat in 60% der gevallen van N hypoglossusparalyse kans bestaat op intracerebrale doorgroei. Deze getallen komen allen overeen met die, welke door Spector in 1975 voor niet-familiäre glomus jugularetumoren zijn vermeld.

4. Diagnostiek

De literatuur over familiär voorkomen van glomustumoren geeft aan, dat op een totaal van 160 patiënten de diagnose glomustumor in 12 gevallen alleen op grond van de anamnese aannemelijk werd gemaakt. In 42 gevallen werd de diagnose mede ook met behulp van fysische diagnostiek gesteld.

Afgezien van de anamnese en fysische diagnostische bevindingen, werd de diagnose in totaal in 93 gevallen (58%) histologisch en in 50 gevallen (32%) angiografisch bevestigd.

Nadat bekend was geworden, dat het angiografische onderzoek bij glomustumoren van het hoofd- en halsgebied een onmisbaar hulpmiddel was voor het stellen van de diagnose (Engström, 1957) wordt ook in de literatuur over familiäre glomustumoren melding gemaakt van het aanwenden van deze belangrijke onderzoeksmethode (Chedid, 1974, Van Baars, 1975, Boon, 1976, Schmidt, 1978, Hageman, 1978, Ruys, 1978).

5. Localisaties van familiär voorkomende glomustumoren in het hoofd-halsgebied

In tabel III, 2 wordt een overzicht gegeven van de verdeling naar localisatie van de in de literatuur beschreven familiär voorkomende glomustumoren.

MULTIFOCAAL												
CONCOMITANT												
X	Tot.	Unil.	Bil.	GTT	GJT	GVT	GCT	GTT GCT	GJT GCT	GVT GCT	GCT GCT	GJT GVT
GTT	3	—	—	/	—	—	2	—	—	—	1	—
GJT	36	16	4	—	/	—	9	—	—	1	2	—
GVT	10	4	—	—	—	/	4	—	1	—	1	—
GCT	176	80	36	2	9	4	/	1	2	1	—	1
Tot.	225	100	40	2	9	4	15	1	3	2	4	1

15 x lijders
 60 x lijders
 160 x lijders

Tabel III, 2: Overzicht van de verdeling naar localisatie van de in de literatuur beschreven familiair voorkomende glomustumoren.

In deze tabel worden unilaterale, bilaterale en concomitante localisaties in het hoofd-halsgebied vermeld.

Onder bilateraal wordt verstaan het dubbelzijdig voorkomen van een glomustumor, uitgaande van dezelfde anatomische locatie.

Concomitant kan gedefinieerd worden als het multipel voorkomen van glomustumoren bij een patiënt, uitgaande van verschillende locaties.

In de tabel worden verschillende localisaties als volgt afgekort:

glomus tympanicumtumor (GTT), glomus jugularetumor (GJT), glomus vageletumor (GVT) en glomus caroticumtumor (GCT).

In deze tabel III, 2 komt tot uiting, dat vele localisaties en combinaties gerepresenteerd zijn. Het exclusief voorkomen van een glomus tympanicumtumor wordt in de literatuur over familiale vormen van glomustumoren niet vermeld.

In de eerste 2 verticale kolommen van de tabel III, 2 valt de procentuele verdeling van de localisaties te herleiden. Deze is in de onderstaande tabel weergegeven (tabel III, 3).

GTT	GJT	GVT	GCT	localisatie
3	36	10	176	aantal
1,5	16	4,5	78	percentage

Tabel III, 3: Procentuele verdeling van de localisaties van de in de literatuur beschreven familiair voorkomende glomustumoren

6. Multifocaal voorkomen

De onderste horizontale kolom van tabel III, 2 geeft aan, dat bij 100 patiënten de glomustumor unilateraal en bij 40 patiënten de glomustumor bilateraal werd aangetroffen. Bij 20 patiënten kwam de glomustumor concomitant voor, bij 15 2-voudig en bij 5 3-voudig.

Bij 2-voudig concomitant voorkomen kwam de GTT 2 maal, de GJT 9 maal en de GVT 4 maal samen voor met een GCT.

Bij het 3-voudig concomitant voorkomen bleek ook in alle gevallen een glomus caroticumtumor aanwezig te zijn.

Bij concomitant optreden van familiale glomustumoren wordt steeds een glomus caroticumtumor gezien.

Het aantal gevallen waarin de glomustumor op één localisatie voorkomt verhoudt zich tot het aantal gevallen van multipel voorkomen van glomustumoren als 100:60 (tabel III, 1 en tabel III, 2), hetgeen betekent, dat bij 38% van de patiënten de tumor multifocaal voorkomt.

Als frequentie van het multifocaal voorkomen van niet familiale glomustumoren wordt 3,8% genoemd (Alford, 1962), hetgeen relatief van ondergeschikte betekenis genoemd mag worden.

Van de 60 patiënten met multifocale glomustumoren hebben 56 patiënten in ieder geval een glomus caroticumtumor. Bij de overige 4 patiënten betrof het een bilateraal optredende glomus jugularetumor, zonder aanwezigheid van een glomus caroticumtumor. Dit betekent, dat de glomus caroticumtumor in 93% van de multipel optredende familiale glomustumoren aanwezig is. Bij 40 patiënten kwam de glomus caroticumtumor bilateraal voor, dus bij 30% van alle lijdens, bij wie reeds een glomus caroticumtumor werd gediagnostiseerd.

Bij 4 lijdens kwam de glomus jugularetumor bilateraal voor, op een totaal van 32 lijdens, bij wie een glomus jugularetumor werd gediagnostiseerd. Dit is een percentage van 12,5.

Het bilateraal voorkomen van familiale glomus vageletumoren is niet in de literatuur vermeld.

7. Maligne degeneratie

De neiging tot maligne degeneratie van glomustumoren wordt, zoals reeds gezegd, strikt genomen pas bewezen door het aantonen van lymfogene en/of hematogene metastasering. Ook bij de familiale glomustumoren is het voorkomen van metastasering zeldzaam. Slechts in 3 publicaties wordt hiervan melding gemaakt (Staats, 1966, McGuirt, 1975 en Kahn, 1976). Aldus blijkt uit de literatuur over familiair voorkomende glomustumoren, dat lymfogene metastasering bij 3 van de in totaal 160 beschreven patiënten is waargenomen.

Metastasering van familiair voorkomende glomustumoren wordt aldus bij 2,1% van de gerapporteerde patiënten vermeld, terwijl deze waargenomen frequentie 6,4% blijkt te zijn bij de solitair voorkomende glomustumoren.

8. Hormonale activiteit

Bestudering van de literatuur over het familiair voorkomen van glomustumoren leert, dat een onderzoek naar de hormonale activiteit vrijwel niet werd uitgevoerd. In geval dat metaboliëten van catecholaminen in de urine werd bepaald (Sprong, 1949, Lack, 1977), kon geen verhoogde excretie worden aangetoond.

9. Familiaire glomustumoren en andere ziektebeelden

In de literatuur over familiair voorkomende glomustumoren treffen wij enige publicaties aan, waarin melding wordt gemaakt van het voorkomen van glomustumoren met geassocieerde anomalieën.

Kroll (1964) beschreef een 242 leden tellende familie, die op het erfelijk voorkomen van een stollingsdeficiëntie van de factoren VII en X werd onderzocht. Bij deze studie onderzocht hij onder meer een familietak, waarin bij 12 leden in 2 opeenvolgende generaties glomus caroticumtumoren konden worden gediagnostiseerd. Deze diagnose werd bij allen op fysisch diagnostische gronden gesteld. Bij 8 van hen kon deze diagnose met behulp van histologisch onderzoek en bij een van hen met behulp van angiografisch onderzoek bevestigd worden. Tussen beide in deze families geassocieerd voorkomende ziektebeelden kon echter geen relatie worden aangetoond, die een gelijktijdige overerving zou kunnen suggereren.

Chedid (1974) berichtte over het geassocieerd voorkomen van glomus caroticumtumoren en chronisch obstructief longlijden. Van de 6 beschreven lijdens aan glomus caroticumtumoren, alle uit een gezin, hadden 4 een chronisch obstructieve longziekte met constant verhoogde arteriële pCO_2 en verlaagde pO_2 .

De schrijvers formuleerden de hypothese, dat chemodectomen van het glomus caroticum en andere chemoreceptieve structuren in hun pathogenese starten als benigne hyperplasieën, als gevolg van een continu verhoogde fysiologische stimulus. Deze situatie treedt onder meer op in het hooggebergte, waar een lage atmosferische pO_2 heerst (Arias-Stella, 1969, Saldana, 1973). Evenzo wordt deze situatie aangetroffen bij chronisch obstructieve longziekten en bij personen, die door genetische predispositie incompetent zijn om normale waarden van pO_2 en pCO_2 te handhaven of wijzigingen daarin onder controle te houden (Chedid, 1974).

Lee (1977) beschreef als eerste het familiair voorkomen van abdominale chemodectomen in combinatie met cutane angiolipomen.

10. Over het hereditair voorkomen van glomustumoren aan de hand van beschrijvingen van de afzonderlijke families en hun stamboom in de literatuur

In tabel III, 1 is een zo volledig mogelijk overzicht gegeven van de in de literatuur bekende families met glomustumoren. Van 8 families is de bestudering en de beschrijving voldoende gedetailleerd geweest en betrof het een voldoende grote familie, dat deze gegevens benut konden worden voor de berekening van de penetrantie van het ziektebeeld en de manifestatie van de ziektekenmerken. De op deze 8 families betrekking hebbende stambomen worden als bijlage aan hoofdstuk III toegevoegd.

De overige beschrijvingen van andere families waren hiervoor ongeschikt, daar de methoden van onderzoek onvolledig waren of niet systematisch werden toegepast. Daarnaast betrof dat onderzoek vaak slechts familieleden uit eenzelfde generatie.

In fig. III, 1 (pag. 53) treft men de verklaring van de symbolen aan, die gebruikt worden in de stambomen.

Familie 1 (Bartels, 1949)

In 1949 beschreef Bartels in zijn proefschrift "Tumoren van het glomus jugulare" als eerste een familie, waar lijdens aan glomustumoren in verschillende opeenvolgende generaties voorkwamen (stamboom in bijlage). De stamboom vertoonde 7 lijdens in 3 generaties. De sexratio

was M:V = 4:3. De leeftijd bij eerste diagnose varieerde van 25 tot 61 jaar. De tumorlocalisaties waren zeer verscheiden: unilateraal, bilateraal en concomitant optreden van glomus caroticumtumoren en glomus jugularetumoren. In generatie I was de vader anamnestic verdacht als lijder. In generatie II waren alle 7 leden fysisch diagnostisch onderzocht en bleken er 4 lijder te zijn.

In generatie III werden van de 12 onderzochte leden er 2 als lijder opgespoord.

Bij alle lijders in generatie II en III werd de diagnose uiteindelijk klinisch en röntgenologisch gesteld. Met de publicatie van deze stamboom wijst Bartels als eerste op het hereditaire karakter van glomustumoren. Hij trekt de conclusie, dat het optreden van de beide tumorvormen GCT en GJT principieel op hetzelfde erfelijk allel berust.

Bartels adviseert bij iedere patiënt met een glomustumor van de hals of het rotsbeen systematisch een familieonderzoek te verrichten, om aldus meer lijders op te sporen en een beter inzicht in de heredititeit te verkrijgen.

Familie 2 (Desai, 1961)

Desai (1961) rapporteerde over het voorkomen van glomus caroticumtumoren bij verschillende leden van één familie (stamboom in bijlage). Hij beschreef 5 lijders, alle mannen, in 2 generaties. Bij 3 van hen kwam de tumor unilateraal, bij 2 van hen bilateraal voor. De diagnose werd bij 4 patiënten praee-operatief ook door middel van angiografie gesteld en werd later bij alle 5 postoperatief door histologisch onderzoek bevestigd.

In generatie III kwamen van de 5 onderzochte leden 2 als lijder voor.

In generatie IV bleken van de 14 onderzochte leden 3 lijder te zijn, allen kinderen van bewezen lijders.

Op genealogische gronden waren in generatie II de leden II₁ en II₂ en in generatie I het lid I₁ als carriers aan te merken.

Familie 3 (Kroll, 1964)

Kroll (1964) verrichtte een erfelijkheidsonderzoek bij een 242 leden tellende familie - over 5 generaties - vanwege een verlengde protrombinetijd bij enige van hen. In deze familie bestond een tak (stamboom in bijlage) die lijders aan glomus caroticumtumoren bevatte. In deze tak kwamen 12 lijders aan glomus caroticumtumoren voor, verdeeld over 2 generaties. Vijf lijders bleken bilaterale glomus caroticumtumoren te hebben.

In generatie II werden 9 van de 5 en in generatie III 3 van de 9 onderzochte familieleden als lijder opgespoord met behulp van fysisch diagnostisch onderzoek.

Familie 4 (Ribet, 1969)

Ribet (1969) gaf een beschrijving van het familiair voorkomen van glomus caroticumtumoren bij 7 leden in een familie over meer generaties (stamboom in bijlage).

In generatie I was de stamhouder anamnestic verdacht als lijder. In generatie II werden van de 6 onderzochte leden 4 opgespoord als lijder.

In generatie III werden van de 7 onderzochte leden 2 opgespoord als lijder en 2 klinisch verdacht als lijder.

In geen der gevallen werd angiografie uitgevoerd.

Evenmin waren gegevens van histologisch onderzoek ter beschikking. De diagnose werd steeds op klinische gronden gesteld. De overerving werd autosomaal dominant geacht.

Familie 5 (Wilson, 1970)

Wilson (1970) publiceerde een stamboom met 9 lijders aan glomus caroticumtumoren over 3 generaties (stamboom in bijlage). In 7 gevallen was de tumor unilateraal, 1 maal bilateraal en 1 maal was de glomus caroticumtumor concomitant met een glomus vagaleetumor.

In generatie I was de vader anamnestic verdacht als lijder.

In generatie II werden van de 6 onderzochte leden 5 als lijder opgespoord.

In generatie III waren alle 3 de onderzochte leden lijder, welke allen kinderen waren van bewezen lijders.

Van alle kinderen in generatie II en III werd de diagnose door histologisch onderzoek bevestigd. In deze familie heeft mogelijk preselectie van lijders plaatsgehad.

Familie 6 (Pratt, 1973)

Pratt (1973) beschreef onder de titel "Familial carotid body tumors" een familie met 8 lijders in 4 generaties, van wie 4 lijders een bilaterale glomus caroticumtumor vertoonden (stamboom in bijlage).

In generatie I was I₂ anamnestic verdacht als lijder.

In generatie II werden van de 10 onderzochte leden 5 als lijder opgespoord.

In generatie III werden van de 8 onderzochte leden 2 als lijder opgespoord.

Bij deze 7 lijders werd de diagnose histologisch bevestigd, waaronder bij een van hen tevens angiografisch.

Familie 7 (Chedid, 1974)

Chedid (1974) beschreef een grote familie met 6 lijders aan glomus caroticumtumoren in 2 opeenvolgende generaties (stamboom in bijlage). Een van hen had een unilaterale glomus caroticumtumor. Vier anderen bleken bilateraal een glomus caroticumtumor te hebben. Een ander had een bilaterale glomus caroticumtumor, tesamen met een glomus vageletumor.

In generatie II werden van de 8 onderzochte leden 3 als lijder opgespoord.

In generatie III waren van de 14 onderzochte leden 3 als lijder detecteerbaar. Een van hen is nakomeling van een bewezen lijder in generatie II.

In generatie IV werden onder de 8 onderzochte leden geen lijders opgespoord.

Bij alle lijders kon de diagnose histologisch bevestigd worden.

Familie 8 (Kahn, 1976)

Kahn (1976) publiceerde over het voorkomen van glomus vageletumoren in familiair verband. De stamboom bevatte 6 lijders in 3 generaties (stamboom in bijlage).

In generatie I was de vader anamnestic verdacht als lijder.

In generatie II waren beide onderzochte leden lijder, waarvan een op anamnestic gronden en de ander na fysisch diagnostisch onderzoek.

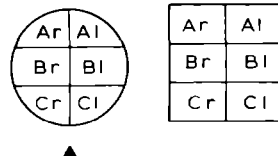
In generatie III bleken van de 4 onderzochte leden 3 lijder, bij wie de diagnose histologisch bevestigd werd.

De propositus III₁ toonde een histologisch geverifieerde halskliermetastase van een glomus vageletumor. In deze familiestudie heeft mogelijke preselectie van lijders plaatsgehad.

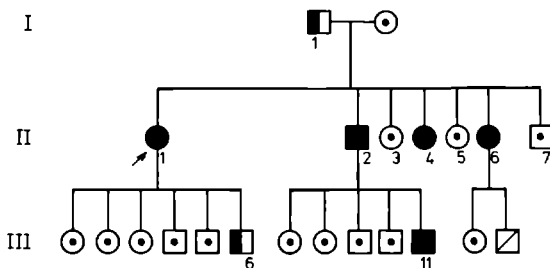
- ● lijder
- ○ onderzocht, geen lijder
- ▧ ○ niet onderzocht
- ▨ ○ anamnestic verdacht als lijder
- ▩ ○ niet gecodeerd
- △ onbekend man of vrouw
- ↗ propositus
- † overleden
- * geboren

Figuur III, 1a: verklaring van de symbolen, die gebruikt worden in de stamboom

- A: glomus jugulo-tympanicum tumor (GJTT)
- B: glomus vagale tumor (GVT)
- C: glomus caroticum tumor (GCT)
- r: rechts
- l: links
- ▲: extra-cervicocraniaal paraganglioom



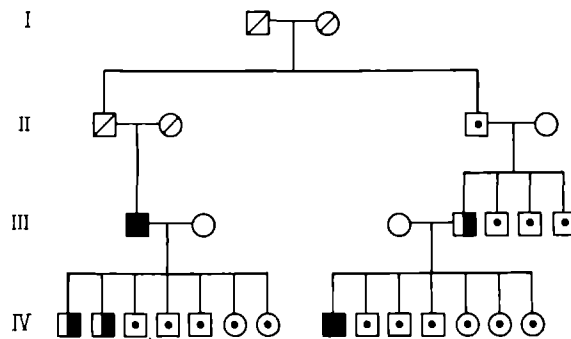
Figuur III, 1b: verklaring van de symbolen, die gebruikt worden in de stamboom



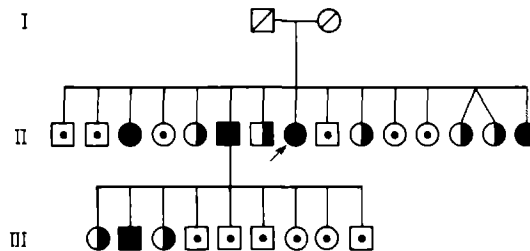
Figuur III, 2:

Bartels (1949)

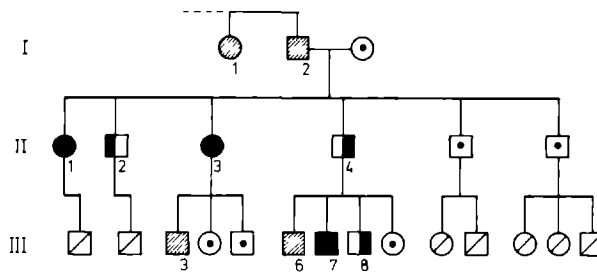
- I₁ anamnestic verdacht van GCT
- II₁ propititus, in 1937 door Lubbers beschreven, GCT + GJT
- II₂ bilaterale GCT + unilaterale GJT
- II₄ GCT
- II₅ GCT
- III₆ GJT
- III₁₁ bilaterale GCT + unilaterale GJT



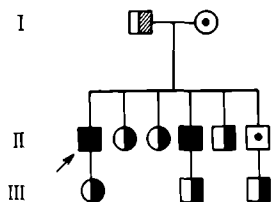
Figuur III, 3:
Desai en Patel (1961)
III alle GCT
IV alle GCT



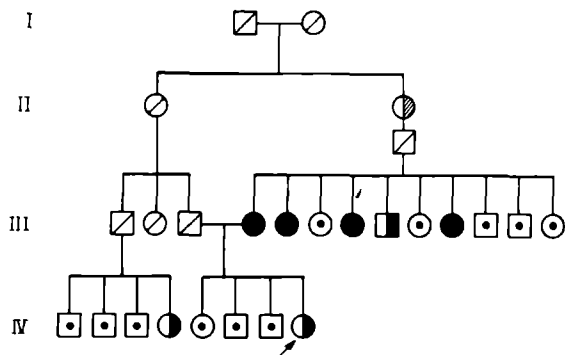
Figuur III, 4:
Kroll (1964)
II alle GCT
III alle GCT



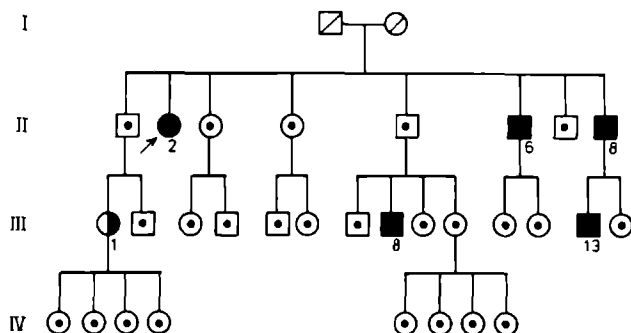
Figuur III, 5:
Ribet (1969)
I₁ mediastinaal paraganglioma
I₂ GCT
II₁ en II₃ GJT + GCT
II₂ en II₄ GCT
III₃ en III₆ klinisch verdacht GCT (klein)
III₇ en III₈ klinisch bewezen GCT



Figuur III, 6:
Wilson (1970)
II alle GCT
III alle GCT



Figuur III, 7:
Pratt (1973)
III alle GCT
IV alle GCT



Figuur III, 8:
Chedid en Jao (1974)
II alle GCT, II₆ bilaterale GCT + unilaterale GVT
III alle GCT

Figuur III, 9:

Kahn (1976)

I₁ anamnestic verdacht als lijder

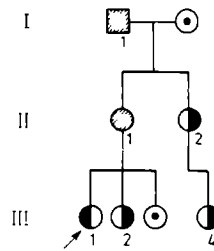
II₁ anamnestic verdacht als lijder

II₂ GJT

III₁ GVT

III₂ GJT

III₄ GJT



11. Bepaling van erfang en penetrantie bij familiair voorkomende glomustumoren op basis van de literatuurgegevens

Chase maakte in 1933 als eerste melding van het familiair voorkomen van glomustumoren. Bartels (1949) vestigde in zijn proefschrift over tumoren van het glomus jugulare niet alleen de aandacht op het familiair voorkomen van de glomustumoren, maar ook vermeldde hij als eerste het hereditaire voorkomen in 3 opeenvolgende generaties. Hij toonde hiermee aan, dat glomustumoren als een erfelijk ziektebeeld kunnen voorkomen en dat de erfang dan autosomaal dominant is. Deze autosomaal dominante erfang bij glomustumoren werd zoals vermeld later door diverse auteurs bevestigd.

Voorts concludeerde Bartels, dat het optreden van de glomus caroticumtumor en de glomus jugularetumor op hetzelfde gen berust.

Het bepalen van de mate van *penetrantie* van het hier beschreven ziektebeeld over de verschillende generaties, kan aan de hand van de literatuurgegevens bij benadering berekend worden.

Daarnaast kunnen de literatuurgegevens benut worden om na te gaan in welke mate de afzonderlijke glomustumoralocalisaties zich in het ziektebeeld manifesteren.

Voor de berekening van de penetrantie (tabel III, 4) van het ziektebeeld kunnen, om eerder vermelde redenen, slechts de hier eerder vermelde 8 publicaties dienen.

Auteur	Jaar	Lijders	Onderzochte generaties	Generaties I	II	III	IV
Bartels	1949	7	3	(1)/-	4/7	2/12	-
Desai	1961	5	4 (genealog)	-/-	2/5	3/14	-
Kroll	1964	12	2	-/-	9/15	3/9	-
Ribet	1969	7	3	(1)/-	4/6	2/7	-
Wilson	1970	9	3	(1)/-	5/6	3/3	-
Pratt	1973	8	4 (genealog)	(1)/-	5/10	2/8	-
Chedid	1974	6	3	-/-	3/8	3/14	-/8
Kahn	1976	6	3	(1)/-	1/2	3/4	-
		60		(5)/-	33/59	21/71	-/8

Tabel III, 4: voorkomen van het ziektebeeld "glomustumoren" in opeenvolgende generaties (): anamnestic verdacht als lijder

a/b: a = aantal lijders; b = aantal onderzochte familieleden

Bij alle 60 lijdens zijn de glomustumoren fysisch diagnostisch aangetoond. Bij 38 van hen werd de diagnose histologisch, bij 7 van hen angiografisch bevestigd.

Aan de hand van de verhouding van het aantal lijdens tot het aantal onderzochte familieleden in de tweede generatie, zijde 33/59, zou men willen concluderen, dat de penetrantie van het ziektebeeld in deze generatie hoog is. Het is daarom des te opmerkelijker, dat de verhouding lijdens tot het aantal onderzochte familieleden in de derde generatie 21/71 bedraagt, hetgeen daarmee op het eerste gezicht in tegenspraak lijkt. Echter het is ook een klinische ervaring, dat glomustumoren zelden op jeugdige leeftijd gediagnostiseerd worden.

Met behulp van deze indeling naar generaties wordt de indruk gewekt, dat de manifestatiegraad van het ziektebeeld bij carriers met de leeftijd toeneemt.

Op basis van de voor de tweede en derde generatie opgegeven verhoudingen van lijdens tot het aantal onderzochte familieleden, kan niet met nauwkeurigheid de mate van penetrantie van het ziektebeeld worden berekend, daar doorgaans juist in de literatuur die families gepresenteerd worden, waarin het aantal lijdens opmerkelijk groot is.

Wanneer we bezien, in hoeverre genealogisch en/of klinisch bewezen carriers in de tweede generatie van de in de literatuur beschreven stambomen feitelijk klinisch aantoonbaar lijder zijn, blijkt, dat dit voor 12 van de 15 van hen opgaat.

Om de onnauwkeurigheid in de berekening, ingeslopen door mogelijke preselectie van lijdens, te corrigeren, is een ruwe vuistregel toe te passen door voor ieder gezin één lijder van het aantal lijdens af te trekken. Men kan dan aldus de mate van penetrantie in die betreffende generatie benaderen.

Aldus blijven voor de tweede generatie (tabel III, 4) $33-8 = 25$ lijdens over, onder de 59 onderzochte nakomelingen van genealogisch of klinisch opgespoorde lijdens. Het aantal verwachte lijdens zou statistisch 29,5 zijn geweest. Dit aantal opgespoorde lijdens is niet significant afwijkend van het aantal verwachte lijdens, zodat een penetrantie van nagenoeg 100% zou kunnen worden bereikt.

In de derde generatie zijn 21 lijdens opgespoord onder 71 onderzochte nakomelingen van genealogisch of klinisch opgespoorde lijdens. Het aantal verwachte lijdens is statistisch 35,5. Het aantal opgespoorde lijdens in de derde generatie is significant afwijkend van het verwachte aantal 35,5, zodat hier niet tot een penetrantie van 100% besloten kan worden. Het feitelijke percentage lijdens is ongeveer 60%.

Het is opmerkelijk, dat in de genoemde 8 families een toename van de mate van penetrantie van het ziektebeeld der familiair voorkomende glomustumoren bij de tweede generatie ten opzichte van de derde generatie te berekenen valt.

Manifestatiegraad (= specificiteit) van de verschillende glomustumorlocalisaties

De manifestatiegraad van de verschillende glomustumorlocalisaties is in een frequentiepercentage in tabel III, 5 weergegeven. De gegevens zijn ontleend aan de tabel III, 2, waarin een overzicht van de verdeling naar localisaties van de in de literatuur beschreven familiair voorkomende glomustumoren bij 160 lijdens is gegeven (pg. 48)

	unilat	- p	%	bilat	- p	%	tot. = - p één of beide	%
GTT	3	3/160	2	-	-	-	3/160	2
GJT	28	28/160	18	4	4/160	2,5	32/160	20,5
GVT	10	10/160	6	-	-	-	10/160	6
GCT	100	100/160	62	36	36/160	22	136/160	84

Tabel III, 5: manifestatie van de glomustumorlocalisaties (literatuurstudie van familiair voorkomende glomustumoren)

Uit deze tabel III, 5 is af te lezen de frequentie waarin de kenmerken van het ziektebeeld aanwezig zijn. Hierin is in een frequentiepercentage de kans weergegeven, dat de kenmerken van het ziektebeeld uitsluitend unilateraal, bilateraal dan wel de som ervan kunnen optreden: Glomus tympanicumtumoren manifesteren zich in 2% unilateraal. Bilaterale manifestatie wordt niet beschreven. De kans dat zich in het algemeen een GTT manifesteert is 2%.

De glomus jugularetumor manifesteert zich in 18% unilateraal en in 2,5% bilateraal. De kans dat een glomus jugularetumor zich in het algemeen voordoet is 20,5%.

Glomus vagoletumoren manifesteren zich in 6% unilateraal.

Bilaterale manifestatie wordt niet beschreven. De kans dat glomus vagoletumoren zich in het algemeen voordoen bedraagt 6%.

De glomus caroticumtumor manifesteert zich in 62% unilateraal en 22% bilateraal. De kans dat een glomus caroticumtumor zich in het algemeen openbaart is 84%.

Hier zij nog eens erop gewezen, dat als gevolg van unilateraal, bilateraal en concomitant optreden van glomustumoren er meer dan 160 localisaties van glomustumoren zijn bij de 160 in de literatuur beschreven personen met familiair voorkomende glomustumoren.

Samenvattend kan worden gesteld, dat bij de in de literatuur beschreven 8 families een toename van de mate van penetrantie van het ziektebeeld der familiair voorkomende glomustumoren bij de tweede generatie ten opzichte van de derde generatie is te berekenen.

De penetrantie van het ziektebeeld, uitgedrukt in een frequentiepercentage, zou in de tweede generatie nagenoeg 100 kunnen bereiken, in de derde generatie is deze feitelijk nog slechts 60.

In de literatuur wordt de indruk gewekt, dat er een groot verschil zou bestaan in manifestatiegraad van de verschillende glomustumorlocalisaties. In hoeverre dat reëel is, wordt in hoofdstuk VI, onder punt 5 (zie ook tabel VI, 13) nader besproken.

1. Inleiding

Reeds in een eerdere publicatie (Van Baars, 1975) is melding gemaakt van het voorkomen van 5 patiënten met een familiair voorkomen van glomustumoren, die in behandeling waren genomen door de universiteitskliniek van KNO-heelkunde te Nijmegen.

Met behulp van genealogie kon worden aangetoond, dat 3 van deze patiënten uit één grote familie afkomstig waren. Genealogisch onderzoek, verricht tot en met de vijfde generatie voor de twee andere families met deze aandoening, toonde geen familierelatie met de hier vermelde familie.

In het verloop van deze studie is ons gebleken, dat de nakomelingen van 16.08.16 (figuur V, 1, (pag. 64) reeds met een meer klinisch diagnostische vraagstelling bestudeerd werden. Een deel van deze resultaten is reeds gepubliceerd (Ruys, 1977) en voor publicatie geaccepteerd (Veldman, 1980).

Ten behoeve van de beantwoording van onze vraagstelling (zie inleiding van dit proefschrift) mochten de door hen verkregen klinische resultaten ter bestudering van de tak 16.08.16 benut worden. Zo werd ons ook de gelegenheid geboden om bloedmonsters van de onderzochte familieleden uit deze tak te verzamelen, ten behoeve van onze studie naar genlocalisatie.

Met instemming van alle propositi en hun naaste familieleden, werd via genealogie een beeld verkregen van de samenstelling van de stamboom waartoe de propositi behoorden.

De afzonderlijke familieleden werden persoonlijk benaderd en geïnformeerd over de studie naar een erfelijke aandoening, waaraan enige van hen bleken te lijden. Deze informatie bestond uit mededelingen omtrent de aard cq. het benigne karakter van de aandoening, de bijzondere betekenis van het vaatgezwel door zijn locale groei in het hoofd-halsgebied, over de wijze van overerving en desgevraagd over de behandelmogelijkheden. Hun medewerking werd gevraagd om deel te nemen aan die onderzoekstechnieken, welke heden als mogelijkheid tot vroegdiagnostiek onderwerp van studie waren.

Alle familieleden - ouder dan 15 jaar, later 20 jaar -, behorende tot de stamboom en afstammende in rechte lijn, zou het voorstel gedaan worden van een klinisch en angioscintigrafisch onderzoek.

Aangezien de glomustumoren onder het 15e levensjaar zeer zeldzaam zijn, werden alle jongeren dan 15 jaar van het onderzoek uitgesloten. Zwangerschap werd als contra-indicatie voor angioscintigrafisch onderzoek beschouwd.

Weigering om aan het onderzoek deel te nemen werd veelal gemotiveerd met afkeer van medisch onderzoek bij personen die klachtenvrij zijn en met angst voor medisch onderzoek in het algemeen. Een weigering van de ouders werd vaak gevolgd door weigering van de kinderen.

Het totaal van de in leven zijnde nakomelingen van 16.08 bedroeg 247.

In totaal zagen 37 familieleden van hen die voor onderzoek in aanmerking kwamen af van nader medisch onderzoek. Het aantal onderzochte familieleden uit de takken 16.08.06, 16.08.08 en 16.08.16 bedroeg 133.

In een later stadium werden aanvullend van de 58 leden tellende familietak 16.12.07 27 leden onderzocht.

Langs verschillende wegen bereikte ons overtuigende informatie, dat binnen een nog groter familieverband dan reeds in deze familie bestudeerd werd lijders aan glomustumoren bekend waren.

De beantwoording van onze vraagstelling bleek niet wezenlijk verbeterd te zullen worden door uitbreiding van het familieonderzoek, reden waarom daartoe niet werd overgegaan.

2. Klinisch onderzoek Methoden

Voor het KNO-heelkundig onderzoek werden 162 familieleden uitgenodigd om naar de polikliniek van de afdeling KNO-heelkunde van het St Radboudziekenhuis te Nijmegen te komen. Tijdens het onderzoek werd eerst een volledige anamnese opgenomen en werd een screeningsonderzoek verricht, dat steeds uit onder de punten a tot en met e vermelde onderzoeken bestond.

- a. Routine KNO-heelkundig onderzoek, inclusief palpatie van de hals.
- b. Neurologisch onderzoek van de hersenzenuwen.
- c. Gehooronderzoek.
- d. Dynamische angioscintigrafie en skeletscintigrafie.
- e. Bloedonderzoek voor het bepalen van merkgenen.

Indien verdenking rees op het voorkomen van glomustumoren, werd doorgaans voorgesteld, aanvullend de onder de punten f tot en met h vermelde onderzoeken uit te voeren.

- f. Dubbelzijdige carotisangiografie, inclusief subtractietechnieken.
- g. Röntgenonderzoek van de rotsbeenderen en schedelbasis.
- h. Onderzoek naar afbraakprodukten van catecholaminen in de urine. De speciële anamnese richtte zich op KNO-heelkundige klachten, waaronder klachten, veroorzaakt door functiestoornissen van de hersenzenuwen, zoals beschreven in hoofdstuk III.

a. KNO-heelkundig onderzoek

Naast een volledig routine KNO-heelkundig onderzoek werd de gehoorfunctie onderzocht met behulp van stemvorkproeven (Rinne en Weber) en de Baranytrommel. Bovendien werden eenvoudige proeven ter bepaling van de evenwichtszin uitgevoerd, zoals de proef van Romberg en Unterberger.

b. neurologisch onderzoek van de hersenzenuwen

Het neurologisch onderzoek beperkte zich tot het onderzoek van die verschijnselen, welke zich kunnen voordoen bij uitval van de hersenzenuwfunctie, met name die van NN V, VII, VIII, IX, X, XI en XII.

c. gehooronderzoek

Van alle onderzochte familieleden werd poliklinisch een toonaudiogram vervaardigd. Slechts van de eerste 75 onderzochte leden werd tevens als routine impedantiemeting verricht. De indicatiestelling hiertoe werd gewijzigd, aangezien in alle gevallen waar een normaal trommelvliesbeeld en een ongestoord toonaudiogram werd gevonden, het tympanogram normaal bleek. Impedantiemeting werd later en uitsluitend voorbehouden aan hen, van wie het aspect van het trommelvlies suspect werd geacht en bij wie het toonaudiogram afwijkend was.

d. dynamische angioscintigrafie en skeletscintigrafie

Aangemoedigd door de resultaten van angioscintigrafie als screeningsprocedure (Ruys, 1977, de Haas, 1978) werd dit onderzoek ter nadere evaluatie bij alle familieleden uitgevoerd, die aan het routine KNO-heelkundig onderzoek hadden deelgenomen.

Het onderzoek werd voor ons uitgevoerd door medewerkers van het instituut voor nucleaire geneeskunde AZU te Utrecht.

Techniek: bij deze screeningsprocedure werden 2 gammacamera's rond de patiënt geplaatst: een voor het gebied van de schedelbasis, hals en bovenste thoraxhelft en een voor het abdomen en de onderbuik. De analoge informatie van de continuë oscilloscopen van beide gammacamera's werd door een t.v.-camera in video-recorders opgeslagen.

20 Microcurie 99 TC^m methyleen difosfonaat (MDP) werd intraveneus geïnjecteerd. Toepassing van dit radiofarmacon maakt zowel perfusie als skeletscintigrafie mogelijk door middel van één injectie. De criteria, aangelegd door onderzoekers van de afdeling nucleaire geneeskunde van het AZU te Utrecht voor verdachte hypervascularisatie en toegenomen vaatactiviteit als voor accumulatie van radioactiviteit in het gebied van de schedelbasis, zullen mede aan de hand van dit onderzoek nader worden uitgewerkt.

e. bloedonderzoek voor het bepalen van merkgenen

Het bloedonderzoek werd uitgevoerd bij alle onderzochte familieleden, welke nakomelingen zijn in rechte lijn van de stamouder (16) en van echtgenoten van leden in de rechte lijn, voor zover deze zelf nakomelingen hadden.

Bij de als laatste onderzochte familietak (voorouder 16.12) werd geen bloedonderzoek uitgevoerd. Mede gelet op de minder informatieve waarde van deze familietak en het op dat moment nog niet ter beschikking zijn van de onderzoekresultaten van het bloedonderzoek bij de takken 16.08.16, 16.08.06 en 16.08.08, werd het in dit stadium nog niet verantwoord geacht, dit kostbare en tijdrovende onderzoek reeds toen tot deze tak uit te breiden.

f. contrastangiografie van de carotiden, inclusief subtractietechnieken

Bij die familieleden, bij wie op grond van het klinische en/of angioscintigrafische onderzoek verdenking rees op het bestaan van een glomustumor werd carotisangiografie uitgevoerd. Carotisangiografie, inbegrepen subtractietechniek, werd volgens de Seldinger techniek of directe punctie van de arteria carotis uitgevoerd. Het onderzoek geschiedde steeds bilateraal. Het werd uitgevoerd op de afdeling neuro-radiologie (hoofd Dr. H.O.M. Thijssen) van het St Radboudziekenhuis, in nauwe samenwerking met Drs. H.M. Vingerhoeds, neuroloog.

Er werd in het kader van deze studie bij familieleden boven de 55 jaar geen carotisangiografie uitgevoerd. Op klinische gronden werd hiervan alleen voor casus 12.07.12.03 afgeweken.

g. röntgenonderzoek van de rotsbeenderen en schedelbasis

Dit werd niet uitgevoerd als routinediagnostiek. Het werd als aanvullende diagnostiek voorbehouden voor hen, bij wie op klinische en/of angioscintigrafische gronden verdenking was gerezen op het bestaan van een aan de schedelbasis gelocaliseerde glomustumor. De overzichtsfoto's van de ossa petrosa waren die volgens Stenvers, Schüller, Chaussée en Guillen. Bij voorkeur werd ook bij die indicatie planigrafie van de ossa petrosa verricht.

h. onderzoek naar afbraakprodukten van catecholaminen in de urine

Glomustumoren kunnen hormonaal actief zijn en catecholaminen secerner. Daar angiografisch onderzoek bij juist die personen bij wie verdenking bestond op het voorkomen van glomustumoren een plotselinge en tijdelijke uitscheiding van catecholaminen en dus een hypertensieve crisis kan veroorzaken, werd bij patiënten, die een arteriografisch onderzoek moesten ondergaan steeds 24 uren-urine verzameld, voor 2 dagen en op excretie van VMA en metanefrine in de urine onderzocht.

3 Genealogisch onderzoek Methoden Nomenclatuur

In het kader van deze familiestudie werd gestart een stamboom op te stellen. Dit geschiedde met instemming van de betrokken propositi en hun naaste familieleden. Zonodig werd door hen medewerking verleend en werden actief gegevens verschaft. De aldus verschaft gegevens werden gecontroleerd en uitgebreid door archiefonderzoek. Van bijzonder belang daarbij was de hulp, verkregen van verscheidene gemeenten en provinciale en rijksarchieven.

Methode van codering bij het samenstellen van de stamboom

Op suggestie van het Nijmeegse instituut voor antropogenetica en de Nederlandse werkgroep voor genlocalisatie, is een door hen ontwikkeld systeem om familieleden in een stamboom te coderen, zonder gebruik te maken van persoonsgegevens, bij deze studie benut. Dit mede, om de anonimiteit van de familieleden te kunnen garanderen. Conform deze methode wordt het *nummer van de stamouder* vastgelegd. De stamouder van de in dit proefschrift beschreven familietakken wordt aangeduid met 16.

Uitgaande van de stamouder werd aan iedere nakomeling een coderingsnummer gegeven (persoonscodering).

De codering is als volgt:

- uitgaande van de stamouder werd iedere persoon genummerd;
- met oneven nummers worden de vrouwen aangeduid (01, 03 etc.);
- met even nummers worden de mannen aangeduid (02, 04 etc.);
- de pariteit volgt uit de nummering. Eerste kind 01 of 02, tweede kind 03 of 04 etc;
- indien gegevens bekend zijn over abortus, vroeggeboorte of overleden gezinsleden, dan worden die volgens pariteit doorgenummerd, zoals boven;
- ingehuwde huwelijkspartners krijgen hetzelfde nummer als de echtgenoot, gevolgd door /1 (vrouw) of /2 (man);
Een volgende huwelijkspartner krijgt de toevoeging /3 of /4;
- tweelingen worden behandeld als 2 pariteiten.

De nummering begint bij de kinderen van de stamouders, door nummer van pariteit in samenhang met geslacht te schrijven achter het codenummer van de stamouder. Aldus wordt dit systeem voor iedere latere generatie gecontinueerd.

Dientengevolge is de familierelatie van ieder lid in de stamboom ten opzichte van de stamouder af te lezen.

4 Onderzoek genlocalisatie

In het kader van deze familiestudie naar het voorkomen van glomustumoren bij enkele grote Nederlandse families, werd door ons aandacht besteed aan de mogelijkheid om via het bepalen van merkgenen in het bloed de localisatie (locus) van het gen voor glomustumoren op te sporen.

In geval het zou gelukken het gen (allel) voor de glomustumor te localiseren, zou daaruit praktisch voordeel geput kunnen worden ten behoeve van carrierdetectie. Aldus zou gerichte vroegdiagnostiek tot de mogelijkheden gaan behoren.

Evenzo zou een dergelijke informatie van nut kunnen zijn voor het verschaffen van erfelijkheidsinformatie.

Los daarvan moet aan een dergelijke bevinding een wetenschappelijke waarde toegekend worden.

In dit kader is het goed te vermelden, dat er slechts zeer weinig oncologische aandoeningen bestaan, waarvan de heredititeit bewezen is.

Ten behoeve van dit onderzoek werd de medewerking verkregen van de Nederlandse werkgroep voor genlocalisatie. In dit kader werd ons gelegenheid geboden door onze Utrechtse collegae, om ook bij de door hen bestudeerde tak bloedmonsters af te nemen.

Het onderzoek van de bloedmonsters werd verricht door Dr. L. Bernini en Dr. Mehra Kahn (instituut voor antropogenetica te Leiden) en door Dr. L.E. Nijenhuis, Dr. Erna van Loghem en Dr. E.M. van de Bergh-Loonen (centraal laboratorium voor bloedtransfusiedienst te Amsterdam). In hoofdstuk VI, betreffende resultaten van het familie-onderzoek, wordt nader aangeduid, welke merkgenen bepaald zijn.

V Resultaten klinisch onderzoek

In totaal zijn 4 takken onderzocht, te weten 16.08.16, 16.08.06, 16.08.08 en 16.12.07*. Eerst zullen de resultaten van het klinisch onderzoek en de hierbij gedane bevindingen afzonderlijk worden besproken, in de hier vermelde volgorde:

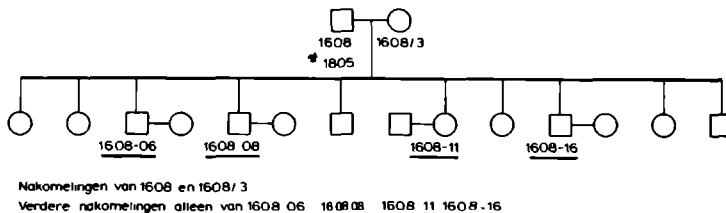
A. Beschrijving van het verloop van het klinisch onderzoek bij de verschillende takken van de stamboom.

B. Beschrijving van de lijders, per familetak.

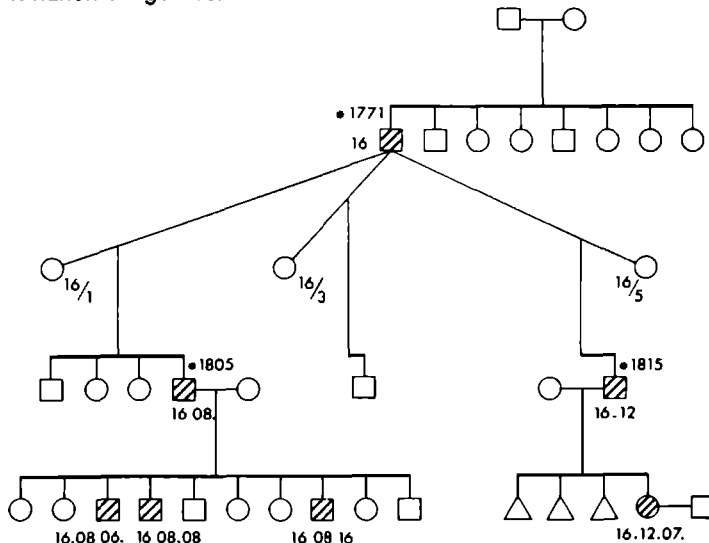
Onder C zullen aan het einde van dit hoofdstuk de resultaten van het klinisch onderzoek tesa-men worden besproken.

De 3 takken 16.08.16, 16.08.06 en 16.08.08 zijn in de onderlinge gezinsrelatie van hun afzonder-lijke voorouders in figuur V, 1 weergegeven. In figuur V, 2 is de relatie aangegeven tussen de nakomelingen van 16.08 en 16.12.

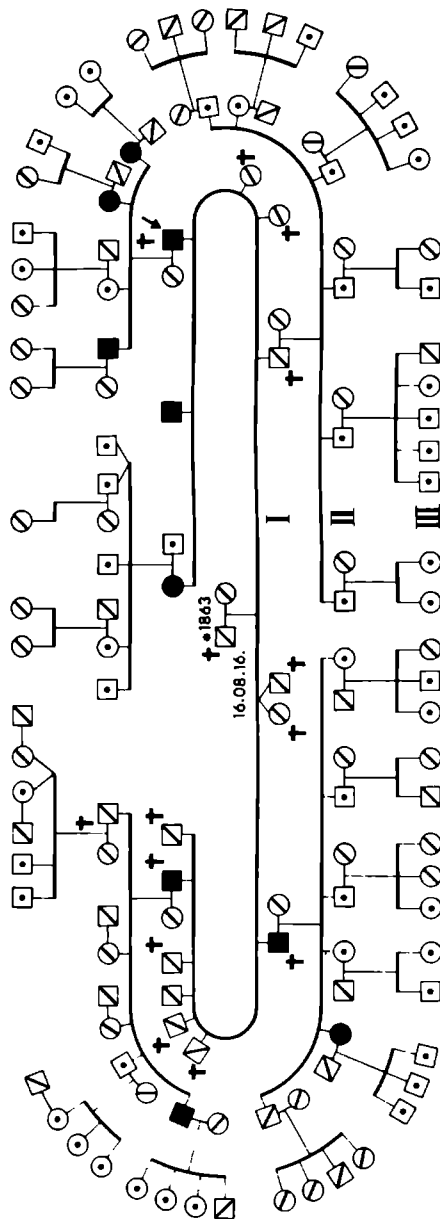
*Figuur V, 3, 9, 12 en 15



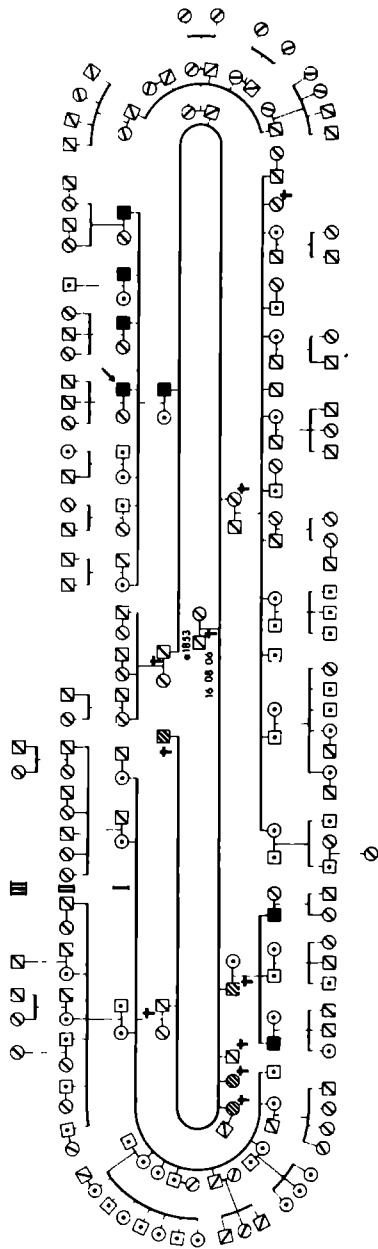
Figuur V, 1: nakomelingen 16.08



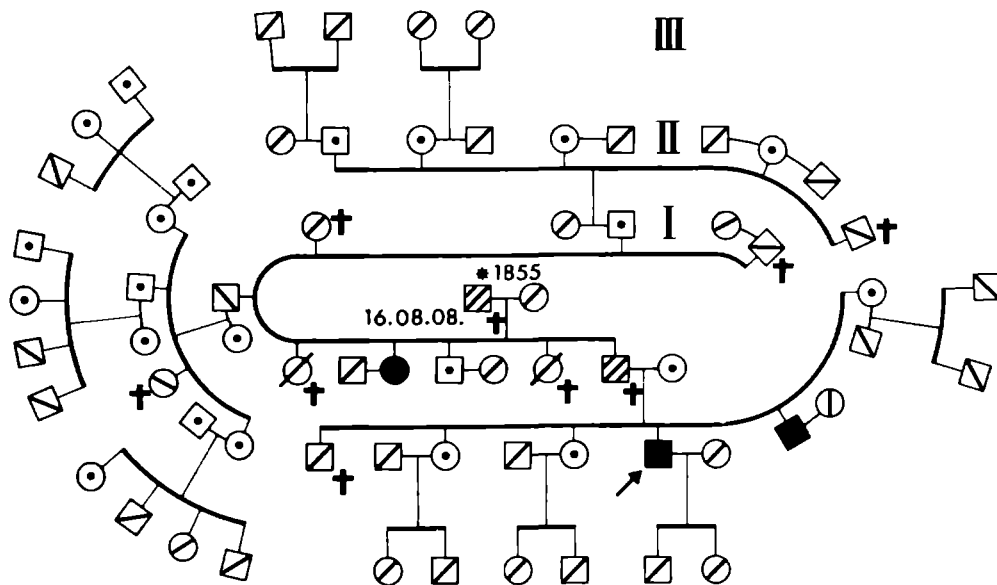
Figuur V, 2: relatie nakomelingen van 16.08 en 16.12



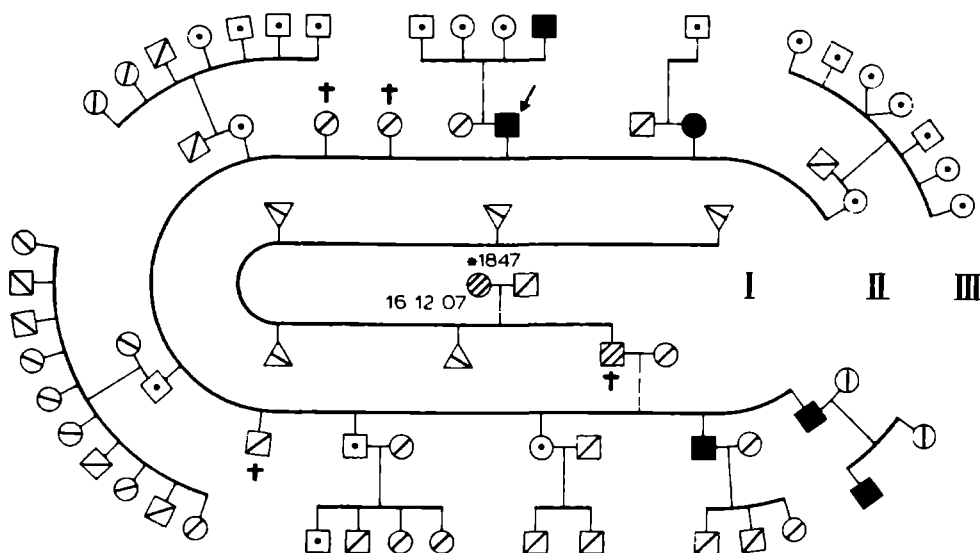
Figuur V, 3: stamboom 16.08.16



Figuur V, 9: stamboom 16.08.06



Figuur V, 12: stamboom 16.08.08



Figuur V, 15: stamboom 16.12.07

NB.:

In figuur III, 1a en III, 1b treft men de verklaring van de symbolen aan, die gebruikt worden in de stambomen (pag. 53)

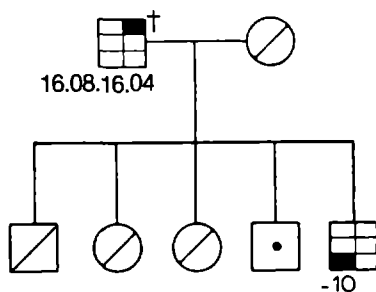
A-1: Tak 16.08.16 "Utrechtse " tak (stamboom Figuur V, 3)

Bij het klinisch en angioscintigrafisch onderzoek van de tak 16.08.16 hebben wij gebruik gemaakt van die gegevens, welke ons door de universiteitskliniek voor KNO-heelkunde te Utrecht ter hand werden gesteld. Van de 100 leden tellende familietak 16.08.16 bedraagt het totaal aantal lijders 10, van wie 3 overleden lijders en 7 lijders, opgespoord onder de in totaal 57 onderzochte familieleden. Voorheen waren van deze 7 lijders 3 niet bekend (tabel VI, 1). In generatie I, groot 15 leden, zijn 5 leden opgespoord als lijder 10 Leden werden niet onderzocht, 9 wegens overlijden, 1 wegens weigering

In generatie II, groot 26 leden, werden 22 leden onderzocht. Onder hen werden 5 als lijder opgespoord, terwijl bij de 17 anderen geen afwijkingen gevonden werden. 4 Leden werden niet onderzocht, 2 wegens overlijden, 2 wegens weigering

In generatie III, groot 59 leden, werden 33 leden onderzocht. Geen van hen bleek lijder. De 26 niet-onderzochte leden hadden de gestelde leeftijdsgrens van 15 jaar nog niet bereikt (tabel VI, 2). De segregatie van lijders en niet-lijders wordt nader besproken in hoofdstuk VI.

B-1 Bespreking van de lijders; anamnese en onderzoek



Figuur V, 4: gezinssamenstelling 16.08.16.04

16.08.16.04 Geb 1889; overleden 1956

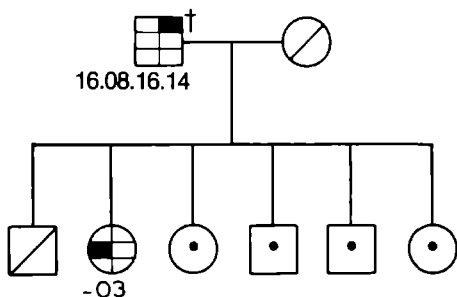
Anamnese: scheef gezicht ten gevolge van unilaterale aangezichtsverlamming. Geopereerd aan oor (Den Bosch).

Histologie: glomustumor. Doodsoorzaak: onbekend.

16.08.16.04.10 Geb 1928

In het kader van de familiescreening 1977 werden bij eerste onderzoek geen bijzonderheden vermeld. Er werden bij klinisch onderzoek geen afwijkingen aangetroffen. Bij angioscintigrafie rees een verdenking op een vaat tumor, ter hoogte van de carotisbifurcatie rechts. Deze werd door carotisangiografie bevestigd.

Conclusie: glomus caroticum tumor rechts.



Figuur V, 5: gezinssamenstelling 16.08.16.14

16.08.16.14. Geb. 1898; overleden 1963.

Anamnestisch scheef gezicht ten gevolge van unilaterale aangezichtsverlamming. Geopereerd aan oor (Den Bosch).

Histologie: glomustumor. Doodsoorzaak onbekend.

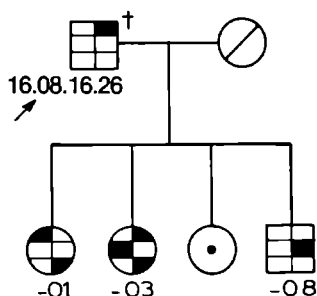
Conclusie: van de overleden familieleden 16.08.16.04 en 16.08.16.14 mag worden aangenomen, dat zij op grond van anamnestische, klinische en histologische gegevens lijder zijn geweest aan een glomus jugulo-tympanicumtumor.

16.08.16.14.03. Geb. 1930.

Bij eerste onderzoek (familiescreening 1977) werden geen klachten vermeld, noch bijzondere klinische verschijnselen aangetroffen. Angioscintigrafie toonde een hyperperfusie in het verloop van de arteria carotis. Ook het skeletscintigram was verdacht ter hoogte van de rechter schedelbasis.

Carotisangiografie bevestigde het bestaan van een vaattumor rechts, 1 cm boven de carotisbifurcatie tot aan de schedelbasis.

Conclusie: glomus vageletumor rechts.



Figuur V, 6: gezinssamenstelling 16.08.16.26.

16 08 16 26 Geb 1904, overleden 1967 Propositus Utrechtse tak

1938 ooroperatie AS (Den Bosch) De gegevens zijn in de oorlogsjaren verloren gegaan

1945 nervus facialisuitval links

1947 heroperatie AS Histologie glomustumor

1967 overleden (Academisch Ziekenhuis Utrecht)

De doodsoorzaak was een adeno-carcinoom van de long, met metastasering Schedelsectie wees op een intracraniele doorgroei van de glomustumor in de achterste schedelgroeve (Gerlings, 1970)

Conclusie glomus jugularetumor links, met intracraniele doorgroei

16 08 16 26 01 Geb 1937

In 1961 bemerkte patiënte een stijf gevoel aan het rechter gelaat In 1962 trad een nervus facialisparalyse rechts op Op grond van biopsie uit het rechter middenoor en aanvullende dubbelzijdige carotisangiografie, werd in 1964 de diagnose glomus jugularetumor rechts gesteld De behandeling bestond uit radicale mastoïdectomie van het rechteroor, gevolgd door radiotherapie

1969 zwelling aan de linker halszijde, waarvoor in 1972 extirpatie van een glomus caroticum links werd uitgevoerd Post-operatief traden heesheid en slikstoornissen op

1978 de angioscintigrafie, uitgevoerd bij de familiescreening, vertoont een rest van de glomus jugularetumor rechts Links zijn geen afwijkingen zichtbaar

Conclusie glomus jugularetumor rechts, na vroegere operatie en radiotherapeutische behandeling glomus caroticumtumor links, radiaal geopereerd

16 08 16 26 03 Geb 1938

In 1976 werden bij een onderzoek naar een sinds een half jaar bestaande heesheid de volgende klinische verschijnselen aangetroffen otoscopie toonde een rode zwelling achter het trommelvlies van het linkeroor Intra-oraal bleek een parapharyngeale zwelling rechts te bestaan Ook werd aan de rechter halszijde een zwelling gepalpeerd Het neurologisch onderzoek duidde op een nervus vagus paralyse rechts met stembandstilstand en een nervus hypoglossus uitval rechts, gepaard gaande met homolaterale tongatrofie Bilaterale carotisangiografie toonde een glomus vageletumor rechts aan Ter behandeling werd in december 1976 operatieve extirpatie uitgevoerd Post-operatief bestond een perifere nervus facialisuitval Een per-operatief verwijderde lymfeklier toonde histologisch metastasering van glomustumorcellen aan

De excretie van VMA in de urine was normaal

1977 de bij familiescreening uitgevoerde scintigrafie toonde in de dynamische fase een hyperperfusie in het verloop van de rechter arteria carotis en ter hoogte van de schedelbasis rechts Ook links, ter hoogte van de schedelbasis rees verdenking op het bestaan van een vaatgezwel Carotisangiografie in 1978 verschaftte het klinisch bewijs van multipole glomustumoren recidief glomus vageletumor rechts (4 x 2 cm), glomus jugulotympanicumtumor links (2 x 1 cm) en een glomus caroticumtumor links (1 x 0,5 cm)

Conclusie. 1 recidief glomus vageletumor rechts

2 glomus jugulotympanicumtumor links

3 glomus caroticumtumor links, welke eerst op de anglografie (1978) werd gedetecteerd

4 lymfogene metastasering van glomus vageletumor rechts

16 08 16 26 08 Geb 1948

In het kader van de familiescreening werden bij eerste onderzoek geen andere klachten vermeld, dan enige pijn achter het linkeroor en de linker kaakhoek, alsmede emesis bij inspanning Bij onderzoek werd retro-tonsillair links een zwelling gezien Angioscintigrafie en carotisangiografie bevestigen het vermoeden van een glomus vageletumor links De verhoogde tensie 140/110, bleek bij nader onderzoek een essentiële hypertensie te zijn Urineonderzoek op VMA excretie was normaal

Conclusie glomus vageletumor links

Figuur V, 7 16 08 16.28, geen nakomelingen

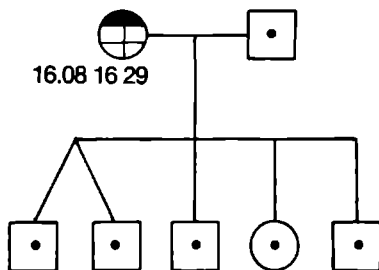
16 08 16 28 Geb 1907

1942 ooroperatie AD (Den Bosch), vanwege otorrhoe en parese van de nervus facialis rechts. Verdere medische gegevens ontbreken. Later (onder andere 1957) had 2 maal een neuro-chirurgische ingreep plaats.

1977 familiescreening, waarbij otoscopisch een blauwachtige zwelling in de mastoidholte van het rechteroor werd aangetroffen. Neurologisch onderzoek duidde op een uitval van de nervus facialis en de nervus acusticus rechts. Bij indirecte laryngoscopie bleek een verminderde stembandmobiliteit rechts. Tevens werd de tong naar rechts uitgestoken, en bleek een tongatrofie met fibrillaties rechts te bestaan.

Röntgenfoto's van de ossa petrosa duiden op een destructie van de rechter middelste schedelgroeve. Scintanglografie wees op een lokaal verhoogde perfusie van het distale deel der arteria carotis rechts, ter hoogte van de schedelbasis.

Conclusie: recidief glomus jugulare tumor rechts, met multipole hersenzenuwuitval (NN VII, VIII, IX en XII). Gezien de hoge leeftijd en blijkens het stationaire klinische beeld, werd geen carotisangiografie uitgevoerd, noch behandeling voorgesteld.



Figuur V, 8: gezinssamenstelling 16 08 16.29

16 08 16 29 Geb 1909

1920 radicaaloperatie ADS vanwege chronische otorrhoe.

Verdere gegevens zijn niet bekend. In 1960 is heesheid opgetreden. In 1977 (familiescreening) werden bij otoscopie droge radicaalholten beiderzijds aangetroffen. Bij pharyngoscopie worden beiderzijds retro-tonsillaire zwellingen gezien, met name links. Aan de hals werden beiderzijds eigrote gezwellen gepalpeerd. Het neurologisch onderzoek duidde op een uitval van N IX (laagstand van de pharynxboog links met een opgetrokken uvula naar rechts) en de NN X en XII.

Het toonaudiogram duidt op een luchtgeleidingsverlies van 60 dB aan beide oren. Angioscintigrafie liet in de dynamische fase een verhoogde activiteit ter hoogte van de rechter en linker schedelbasis in het verloop der carotiden zien.

Carotisangiografie werd op grond van de leeftijd niet verricht. Verdere behandeling werd niet ingesteld.

Conclusie: glomus jugulare tumor links, gecombineerd met glomus jugulare tumor rechts, met een multipole perifere hersenzenuwuitval van de NN IX, X en XII links.

A-2 Tak 16.08.06 "Nijmeegse" tak (stamboom Figuur V, 9)

De tak 16.08.06 telt genealogisch in rechte lijn 135 leden. Van hen hebben 58 leden aan het onderzoek actief deelgenomen, onder wie 7 als lijder werden gedetecteerd. Van hen was tevoren slechts 1 als lijder bekend (tabel VI, 1).

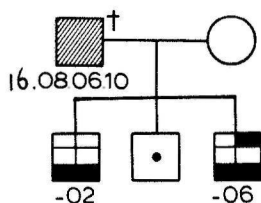
In generatie I, groot 10 leden, werd 1 lid onderzocht en als lijder opgespoord. 9 Leden werden niet onderzocht, 8 van hen wegens overlijden en 1 wegens weigering. Van de overleden leden waren er 4 anamnestic bekend als lijder. Van hen was bekend, dat zij een scheef gezicht hadden of een zwelling aan de hals.

In generatie II, groot 41 leden, werden 28 leden onderzocht, onder wie 6 als lijder werden opgespoord. 13 Leden werden niet onderzocht, 1 wegens overlijden, 12 wegens weigering

In generatie III, groot 84 leden, werden 29 leden onderzocht. Geen van hen bleek lijder, 55 leden werden niet onderzocht, 22 wegens weigering en 33 leden werden niet onderzocht, aangezien zij de gestelde leeftijdsgrens van 15 jaar nog niet hadden bereikt (tabel VI, 4).

Bij 7 van de 58 onderzochte familieleden trok in de ziektegeschiedenis het klinische en angioscintigrafische onderzoek bijzondere aandacht. In 2 gevallen bestond klinische- en in 5 gevallen angioscintigrafische verdenking op het bestaan van een glomustumor. De contrast carotisangiografie inclusief subtractietechnieken kon dit vermoeden echter niet bevestigen en toonde een normale anatomie ter hoogte van de gepredisponeerde glomuslocalisaties.

B-2 Bespreking van de lijders. Anamnese en onderzoek

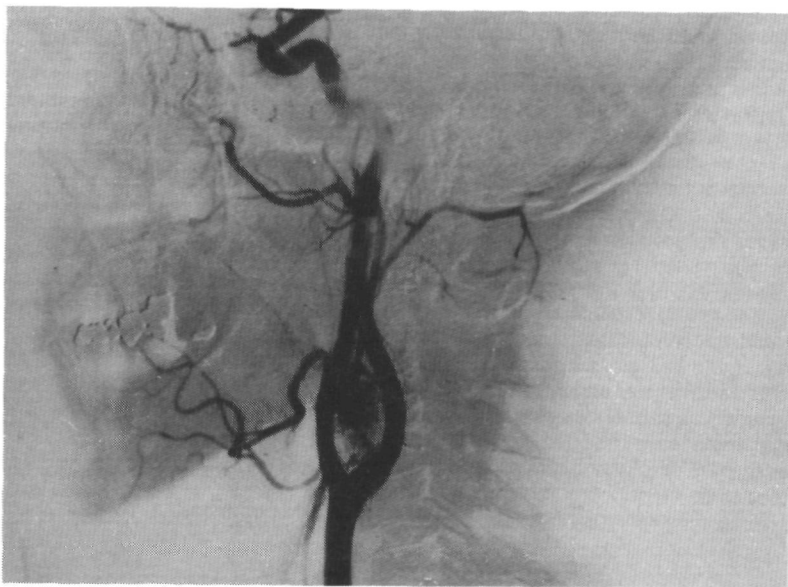


Figuur V, 10: gezinssamenstelling 16.08.06.10.

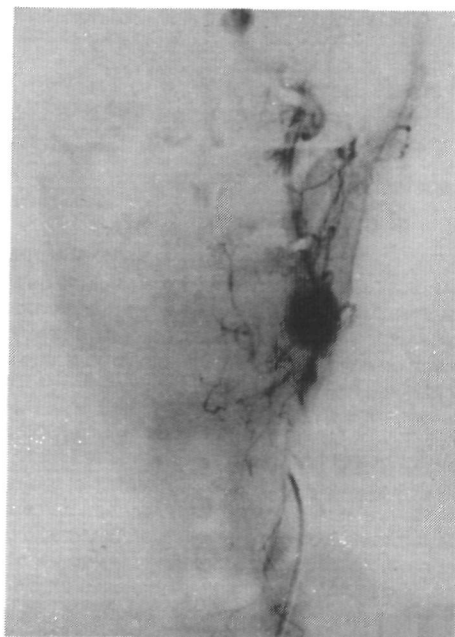
16.08.06.10.02. Geb. 1928.

Speciële anamnese en het klinische onderzoek van het hoofd-halsgebied leveren geen bijzonderheden op. Het perfusiescintigram toonde in het verloop van de linker arteria carotis hyperperfusie, met lokaal verhoogde activiteit ter hoogte van de carotisbifurcatie. Op basis van de scintigrafische verdenking op een vaatrijk proces in het verloop van de linker arteria carotis werd angiografie, inclusief subtractietechniek beiderzijds uitgevoerd. Een glomus caroticumtumor van 2,5 cm, gelegen in de bifurcatie links, werd aangetoond, alsmede onverwacht een glomus caroticumtumor in de rechter carotisbifurcatie met een diameter van 0,5 x 1,5 cm. Aan de bulbus jugularis werden geen afwijkingen gevonden.

Conclusie: glomus caroticumtumor links + glomus caroticumtumor rechts (figuur V, 24-25).



Figuur V, 24: GCT links 16.08.06.10.02.



Figuur V, 25: GCT links 16.08.06.10.02.

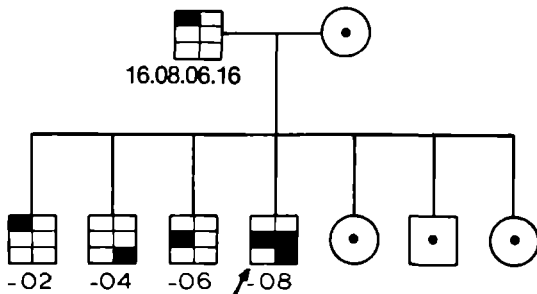
16.08.06.10.06. Geb. 1932.

In de anamnese wordt vermeld, dat reeds meer dan 10 jaren de hals rechtszijdig zou zwellen tijdens stress-situaties.

Onderzoek hiernaar werd nooit ingesteld. Het routine onderzoek van het hoofd-halsgebied toonde de volgende bijzonderheden. Intra-oraal werd een prominente, niet-pulserende parapharyngeale zwelling rechts gezien. Palpatie van de hals wees op een zeer suspecte zwelling, ter hoogte van de carotisbifurcatie rechts. De zwelling was vast-elastisch, had een diameter van ongeveer 4 x 6 cm en was slechts in horizontale richting mobiel. Zij was indrukbaar en vulde zich langzaam bij het opheffen van de uitwendige druk. Otologisch en audiometrisch waren geen afwijkingen aan te tonen. Het perfusiscintigram van de carotiden toonde een locale verhoogde perfusie ter hoogte van de rechter carotisbifurcatie, terwijl ook links een dubieuze afwijking in het verloop van de arteria carotis werd gezien. Op klinische en angioscintigrafische gronden bestond aldus het vermoeden op de aanwezigheid van een glomus caroticumtumor rechts en op scintigrafische gronden bestond tevens het vermoeden op de aanwezigheid van een glomustumor links.

Carotisangiografie inclusief subtractietechniek werd uitgevoerd. Deze toonde een glomus caroticumtumor rechts aan, met een diameter van 3 x 5 cm. Links bestond ook een glomus caroticumtumor van 2,5 x 4 cm, terwijl de subtracties een dubieus pathologische vascularisatie ter hoogte van het linker foramen jugulare deden vermoeden.

Conclusie: glomus caroticumtumor rechts
glomus caroticumtumor links
mogelijk kleine glomus jugularetumor links (symptoomloos)



Figuur V, 11: gezinssamenstelling 16.08.06.16

16.08.06.16. Geb. 1897.

Ten tijde van het onderzoek had patiënt geen ernstige klachten behoudens de inconveniënties van een matig ontwikkeld Parkinsonisme. De speciële anamnese vermeldde doofheid aan beide oren, alsmede een recidiverend optredende heesheid. Het routine-onderzoek van hoofd-halsgebied leverde de volgende bijzonderheden op: bij otoscopie werd een rood bomberend pulserend trommelvlies aan het rechteroor aangetroffen. Palpatie van de hals: hoogcervicaal gelegen zwelling aan de hals rechts, reikend tot aan de schedelbasis. Deze zwelling had een diameter van 5 cm en werd door de carotis opgeduwd. De zwelling was vast-elastisch van consistentie, pulseerde niet en was matig leegdrukbaar. Pharynx: de uvula stond in de mediaanlijn (uvula bifida). De pharynxsensibiliteit was niet te beoordelen. Indirecte laryngoscopie: stembandstilstand rechts.

De tong werd naar rechts uitgestoken en was rechts atrofisch. Het toonaudiogram duidde op een totale gehoorsuitval aan het rechteroor, terwijl aan het linkeroor een perceptief verlies van 40 dB werd geconstateerd. Impedantiemeting toonde aan het rechteroor een vlakke curve, terwijl het linkeroor een normale curve liet zien. Het perfusiescintigram liet een afwijkend verloop, cq. stenose van de rechter arteria carotis zien, zonder locale verhoogde activiteit. Mogelijk drukte de weinig vaatrijke en wel celrijke tumor de arteria samen. Gezien de leeftijd en algemene conditie van patiënt, werd geen carotisangiografie uitgevoerd. Gezien het reeds jaren stationaire biologische gedrag van de tumor werd van behandeling afgezien.

Conclusie: klinische en angioscintigrafische verdenking van een glomus jugulotympanicumtumor rechts, gepaard gaande met multipale hersenzenuwuitval (NN VIII, IX en XII).

16 08 06 16 02 Geb 1943

Uit de anamnese valt te vermelden dat reeds 30 jaar lang een rechtszijdige aangezichtsverlamming bestond, welke destijds sluipend was begonnen. Een nader onderzoek van deze, als een Bellse paralyse beschouwde zenuwverlamming werd niet uitgevoerd. Routine-onderzoek van hoofd-halsgebied gaf geen bijzonderheden, behoudens een perifere facialisparalyse rechts. Toonaudiogram en impedantiemetrie waren normaal. Röntgenplanigrafie van het rechter foramen jugulare toonde een botdestructie van het foramen jugulare en het os petrosum, ter hoogte van de canalis facialis. Het perfusiescintigram van de carotiden toonde geen afwijkingen. De skeletscintigrafie van de schedel duidde op een lokaal verhoogde opname van radioactiviteit ter hoogte van het laterale gedeelte van de bodem van de achterste schedelgroeve. Het urine-onderzoek op excretie van catecholaminemetabolieten toonde een verhoogde metafrineuitscheiding in beide 24 uren-urinemonsters aan, te weten $7,5 \mu\text{mol/l}$ en $10,5 \mu\text{mol/l}$.

Klinische observatie toonde een wisselende en pathologisch verhoogde tensie aan, met verschillen van 50 mm HG systolisch (160/210). Angiografie werd uitgevoerd onder medicatie van alfa- en beta-blokkade. Angiografie inclusief subtracties toonde ter hoogte van de rechter fossa jugularis een pathologisch vaatnet aan, met een diameter van ongeveer 2 cm, passend bij een tumor van het glomus jugulare. Overige afwijkingen werden niet aangetoond.

Conclusie: glomus jugularetumor rechts.

16 08 06 16 04 Geb 1925

Reeds vele jaren bestaat een zichtbaar aanwezig, klachtenvrije zwelling aan de linkerzijde van de hals. Het algemeen KNO-heelkundig onderzoek leverde geen bijzonderheden op. Neurologisch onderzoek van de hersenzenuwen was zonder afwijkingen. Palpatie van de hals toonde aan de linkerzijde een gladde, niet-pulserende zwelling van 3×4 cm, ter hoogte van de carotisbifurcatie. Deze zwelling zat vast aan de onderlaag en was in geringe mate mobiel in horizontale richting. Toonaudiometrie en impedantiemeting vertoonden geen afwijkingen.

De dynamische fase van het angioscintigram van de carotiden liet een hyperperfusie van de linker arteria carotis zien. Skeletscintigram van de schedel toonde geen afwijkingen aan. Seldinger carotisangiografie, inclusief subtractietechniek toonde een vaatrijke tumor van 2×3 cm aan in het gebied van de bifurcatie van de linker arteria carotis.

Elders werden geen tekenen van een glomustumor aangetroffen.

Conclusie: glomus caroticumtumor links.

16 08 06 16 06 Geb 1929

Uit de anamnese is te vermelden, dat sinds 30 jaren klachten van heesheid bestaan. Destijds werd hiernaar KNO-onderzoek uitgevoerd, doch een diagnose kon niet worden gesteld. Het gehoor was subjectief normaal. Bij KNO onderzoek werd aan het rechteroor een rode doorschemerende zwelling achter het trommelvlies gezien. Intra-oraal werd een zwelling in de epipharynx en oropharynx rechts waargenomen, terwijl de tonsil naar mediaal werd opgedrukt. De zwelling pulseerde niet. Indirecte laryngoscopie duidde op een stembandstilstand van de rechter ware stemband. De uvula stond in de mediaanlijn. De pharynxbogen werden symmetrisch opgetrokken.

De tong werd naar rechts uitgestoken, terwijl de rechter tongheeft atrofisch was en fibrillaties vertoonde. Palpatie van de hals wees op een hoog cervicaal gelegen kleine zwelling van 2 cm diameter, welke niet pulseerde en mobiel was in horizontale richting. De hersenzenuwen V, VII, IX en XI vertoonden geen functieleitval. Wel bestond het symptoom van Horner rechts. Toonaudiometrie en impedantiemeting waren zonder afwijkingen. De dynamische fase van het angioscintigram toonde een hyperperfusie van de rechter arteria carotis.

De skeletscintigrafie van de schedelbeenderen was normaal. Röntgenologisch onderzoek van de ossa petrosa, inclusief planigrafie toonde geen duidelijke afwijkingen. Mogelijk was het rechter foramen jugulare vergroot. Seldinger carotisangiografie werd beiderzijds uitgevoerd. Rechts werd een normale bifurcatie gezien, doch vlak daarboven breidde zich een grote vaat tumor uit tot aan de schedelbasis, met afmetingen van 3×7 cm. De vascularisatie geschiedde vanuit de arteria occipitalis en vanuit spiertakken van de arteria vertebrales. Subtractietechnieken konden geen tumoringsgroei intracranieel aantonen, doch wel een ingroei tot in het foramen jugulare.

Conclusie: glomus vagoletumor rechts, vanaf carotisbifurcatie tot aan de schedelbasis, met uitval van de perifere hersenzenuwen X en XII en van de sympatische grensstreng rechts (Figuur V, 20 t/m 23).

16.08.06 16.08. Geb. 1933

In 1974 werd deze propositus voor het eerst medisch onderzocht wegens een sinds een half jaar bestaande zwelling in de linker halsstreek. De zwelling was 's avonds dikker dan in de ochtenduren. Ook trad een bonzend geruis op in het hoofd, wanneer hij zich fysiek inspande. Klachten van oorsuizen en subjectief gehoorverlies werden niet vermeld. Bij onderzoek werd een gezond uitziende man gezien met een duidelijk zichtbare zwelling links aan de hals. Bij KNO-onderzoek leverde otoscopie een rood pulserende zwelling op, gelegen achter het onder-achterkwadrant van het rechtertrommelvlies. Het trommelvlies bleek vergroeid met de zwelling. Intra-oraal blijkt ter hoogte van de linker pharyngeale achterwand en zijwand een grote prominente zwelling aanwezig, welke pulseerde, synchroon met de hartslag.

Symptomen van hersenzenuwuitval werden niet geconstateerd. Het toonaudiogram toonde een gehoorverlies van 40 dB van het perceptieve type rechts en een normaal gehoor links. De impedantiemeting aan het rechteroor duidde op een verminderde mobiliteit van het middenoorsysteem. Het röntgenologisch onderzoek van de ossa petrosa en schedelbasis, inclusief planigrafie, toonde geen pathologische veranderingen aan van het middenoor en ter hoogte van het foramen jugulare.

Nader uitgevoerde Seldinger carotisangiografie, retrograde jugularografie, inclusief subtractietechniek, toonde 3 vasculaire tumoren aan.

Links een glomus vagale tumor van 3,5 x 8 cm en een glomus caroticum tumor en rechts een glomus vagale tumor van 2,5 x 5 cm diameter met intratemporale doorgroei. De behandeling bestond uit radiotherapie (april 1974) links over de hals en het os temporale, rechts alleen over het os temporale. Na afloop van de bestralingstherapie bleek de tumor gereageerd te hebben, gezien het aspect van een verminderde zwelling van de pharynxachterwand en in het rechter middenoor. Gedurende de follow-up periode van 5 jaren, bleef het klinische beeld onveranderd. In februari 1978 toonde het scintangiografisch onderzoek geen afwijkingen voor recidieftumor aan de schedelbasis en in het verloop van de halsarteriën. Halfjaarlijkse controle werd afgesproken.

Conclusie: -glomus vagale tumor links (3,5 x 8 cm)

-glomus caroticum tumor links

-glomus vagale tumor rechts (2,5 x 5 cm): Figuur V, 26-27

A-3 Tak 16.08.08 "Nijmeegse" tak (stamboom Figuur V, 12)

In deze familietak, die genealogisch in rechte lijn 47 leden telt, werden 20 leden onderzocht. Van hen bleken 3 lijder. Voorheen onbekende lijders werden niet opgespoord (Tabel VI, 1). In generatie I, groot 9 leden, werden 3 leden onderzocht, van wie 1 als lijder werd opgespoord. 6 leden werden niet onderzocht, aangezien zij overleden waren. Van een van hen, te weten 08.08.14, als ook van zijn vader 08.08, is via overlevering bekend, dat zij enkelzijdig doof waren en een zwelling aan de hals hebben gehad.

In generatie II, groot 15 leden, zijn 12 leden onderzocht, van wie er 2 als lijder werden opgespoord. 3 leden werden niet onderzocht wegens overlijden.

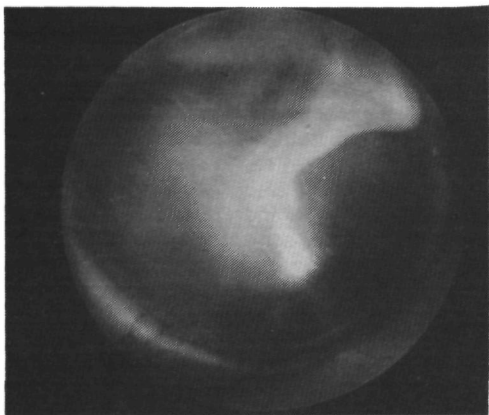
In generatie III, groot 23 leden, werden 5 leden onderzocht. 1 van hen bleek lijder. De overige 18 werden niet onderzocht, aangezien zij de leeftijdsgrens van 15 jaar nog niet bereikt hadden (Tabel VI, 6).

B-3 Bespreking van de lijders; anamnese en onderzoek



16080809

Figuur V, 13: 16.08.08.09, geen nakomelingen



Figuur V, 20: middenoor AD



Figuur V, 21: pharynxwand rechts



Figuur V, 22: tongatrofie rechts



Figuur V, 23: stembandverlamming rechts

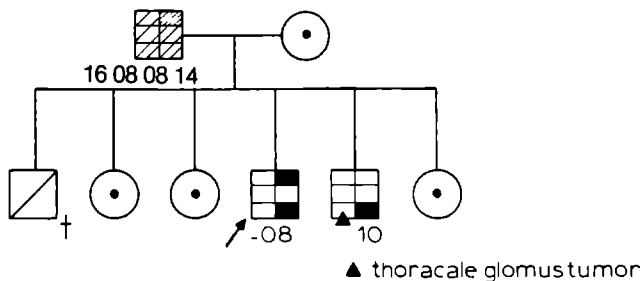
16 08 08 09 Geb 1902

Patiënte had ruim 30 jaren klachten van pulserend oorsuizen en slechthorendheid aan beide oren. In 1953 werd hierop onderzoek verricht. Klinisch en röntgenologisch werd een glomus jugulotympanicum tumor rechts aangetroffen, hetgeen histologisch met behulp van een prise uit het oor werd bevestigd. De behandeling bestond uit bestraling van het rechter foramen jugulare en het os petrosum. Tijdens de familiescreening werden bij het algemene KNO-heelkundige onderzoek de volgende bijzonderheden gevonden:

otoscopie toonde aan beide oren een rood bomberend, niet pulserend trommelvlies. De Rinne was beiderzijds negatief. Rhinoscopia anterior en posterior toonden geen bijzonderheden. Er bestond een forse parapharyngeale zwelling rechts, welke verantwoordelijk was voor een lichte inspiratoire stridor. Indirecte laryngoscopie toonde geen afwijkingen aan mucosa of stembanden. Palpatie van de hals duidde op een pulserende zwelling boven de rechter carotisbifurcatie met mogelijke uitbreiding tot aan de schedelbasis. Er was een lichte facialisparesis rechts. De andere hersenzenuwen waren intact. Het toonaudiogram wees op een perceptief gehoorverlies aan het rechteroor van 70 dB en een gemengd gehoorverlies van 80 dB links. Impedantiemeting toonde aan beide oren een vlakke curve.

Het perfusiescintigram toonde hyperperfusie over het gebied van beide carotiden aan, waarbij de linkerzijde overheerste, mogelijk ten gevolge van de vroegere bestralingsbehandeling van de rechter hals. Skeletscintigrafie toonde geen afwijkingen van de ossa petrosa en de schedelbasis.

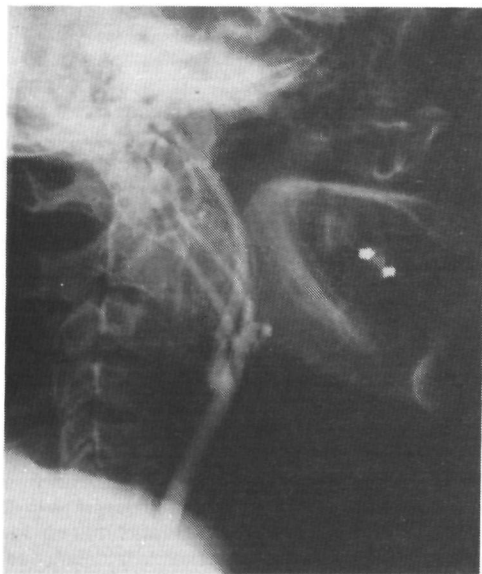
Op grond van de anamnese, het klinische onderzoek en de angioscintigrafie kon het bestaan van een bilaterale glomus jugularetumor worden aangenomen. Gezien de hoge leeftijd en het subjectief welbevinden van patiënte, werd van een uitgebreide rotsbeenröntgenfotografie van carotisangiografie afgezien.



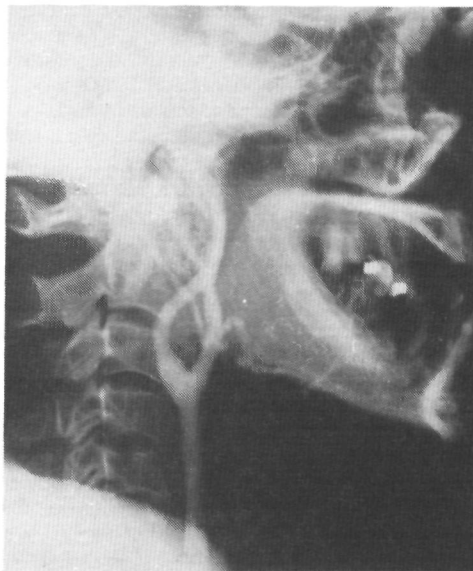
Figuur V, 14: gezinssamenstelling 16 08 08 14

16 08 08 14 08 Geb 1945

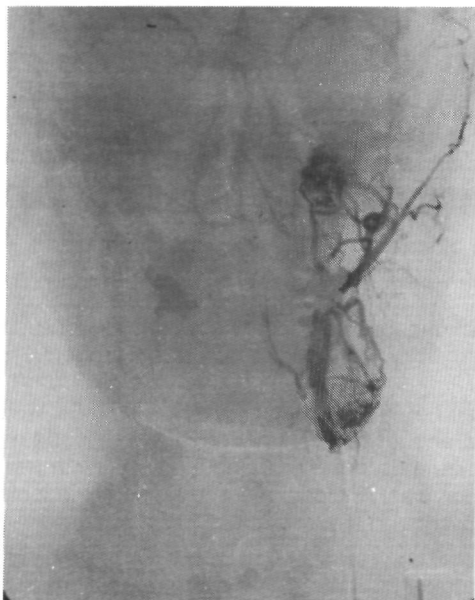
Patiënt is propositus van de familie en werd in december 1973 verwezen naar de polikliniek voor KNO-heelkunde van het St Radboudziekenhuis te Nijmegen. Anamnestic waren er klachten over oorsuizen aan het linkeroor. Dit oorsuizen bestond sinds een half jaar en was pulserend van karakter. Het gehoorverlies van het linkeroor was progressief geweest totdat een volledige doofheid van het linkeroor was ingetreden. Aanvankelijk traden aanvallen van duizeligheid en nausea op, welke geleidelijk weer verdwenen zijn. Plaatsen van een Fowlerdrain in het linkertrommelvlies bracht geen verbetering. De familieanamnese vermeldde enkelzijdige doofheid bij enkele familieleden van vaderszijde. Bij het KNO-heelkundig onderzoek (1973) werd een rood geïnjecteerd trommelvlies links aangetroffen. De stemvorkproef van Weber lateraliseerde naar rechts. Het onderzoek met de Baranytrommel wees op een volledige gehooruitval links. Palpatie van de hals links een vast-elastische zwelling lateraal en hoog-cervicaal en aan de voorzijde onder de musculus sternocleidomastoideus gelegen. De omvang ervan bedroeg 3 x 5 cm. De zwelling was moeilijk van de onderlaag te verschuiven en was gefixeerd in verticale richting. Het toonaudiogram toonde een normaal gehoor rechts en een volledige doofheid links. Röntgenologisch onderzoek, waaronder planigrafie, van de ossa petrosa, meatus acusticus internus en foramen jugulare toonde geen afwijkingen. Het evenwichtsonderzoek, verricht met electronystagmografie, toonde een sterk verminderde prikkelbaarheid van het linker labyrint. Neurologisch onderzoek gaf de volgende bijzonderheden: de corneareflex was links lager dan rechts. De functie van de aangezichtszenuw was beiderzijds normaal. De uvula stond in de mediaanlijn, doch de linker pharynx-



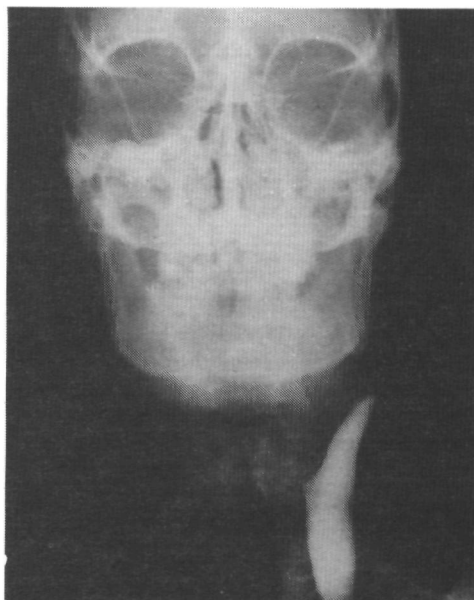
Figuur V, 26: GVT rechts 16.08.06.16.08



Figuur V, 27: GVT+ GCT links 16.08.06.16.08



Figuur V, 28: GJT+ GCT links 16.08.08.14.08



*Figuur V, 29: GJT links Jugulurografie
16.08.08.14.08*

boog stond lager en bewoog niet bij aanspannen. Er was een hypaesthesie van de linker pharynxachterwand. De slikact en de fonatie waren ongestoord. De tong werd naar links uitgestoken. De linker tonghelft was atrophisch en vertoonde zichtbare fibrillaties. De motoriek, lichaamssensibiliteit en pyramidale reflexen waren ongestoord. Er was een dubieuze deviatie van het gangspoor naar links. Er waren geen tekenen van intracraniale doorgroei. Ter nadere diagnostiek van deze multipale perifere hersenzenuwuitval links werd een carotisangiografie uitgevoerd. Aan de linkerzijde werden 2 vaatgebieden met pathologische vascularisatie gezien, boven de bifurcatie van de arteria carotis en intracranieel ter hoogte van de petrosumpunt. Het beeld was pathognomisch te noemen voor een glomus caroticumtumor links en een glomus jugulotympanicumtumor links. Retrograde jugularografie links toonde aan, dat de vena jugularis interna van buitenaf werd dichtgedrukt. Vertebralisangiografie toonde geen afwijkingen aan. VMA en het metanefrinegehalte in de urine waren niet verhoogd.

Conclusie: linkszijdige glomus caroticumtumor en linkszijdige glomus jugulotympanicumtumor. In 1974 werd patiënt radio-therapeutisch behandeld. Bij het screeningsonderzoek in 1978 blijkt de tumor niet gegroeid en zelfs voor een deel geïnvolueerd (Figuur V, 28-29).

16.08.08.14.10. Geb. 1947.

Op verzoek van patiënt, die op de hoogte was van de familieanamnese, werd bij medisch onderzoek in augustus 1977 een sinds een half jaar bestaande symptoomloze zwelling aan de linkerzijde van de hals aangetroffen. In het Academisch Ziekenhuis te Leiden werd een carotisangiografie uitgevoerd, waarbij een glomus caroticumtumor links met een diameter van 5 x 2 cm werd vastgesteld. Tevens werd bij selectieve angiografie van de thoracale vaten een paravertebrale glomustumor gevonden ter hoogte van thoracale 5, met een diameter van ongeveer 6 cm. De VMA en de metanefrineexcretie in de urine waren niet verhoogd. In september 1977 werd een extirpatie van een glomus caroticumtumor verricht en werd een thoracotomie uitgevoerd, ter verwijdering van de thoracale localisatie (afdeling heelkunde, Academisch Ziekenhuis te Leiden). Het KNO-heelkundig screeningsonderzoek (Nijmegen, januari 1978) leverde geen bijzonderheden op. Het perfusiescintigram was normaal over het verloop van beide carotiden.

Conclusie: bij patiënt werd in 1977 een glomus caroticumtumor en tevens een intrathoracale glomustumor gevonden. Patiënt werd succesvol operatief behandeld. Er zijn geen tekenen van recidief.

A-4 Tak 16.12.07 (stamboom: Figuur V, 15)

Van deze familietak, die genealogisch in rechte lijn over de generaties I, II en III 58 leden telt, werden 27 leden onderzocht. Van hen bleken 6 lijder (Tabel VI, 1).

In generatie I was 16.12.07.12 anamnestic bekend als lijder, wegens een zwelling aan de hals. Evenzo zou de stamvader 16.12.07 een halszwelling gehad hebben. Van de overige leden zijn geen gegevens bekend.

Van generatie II, groot 12 leden, werden 9 leden onderzocht, onder wie 4 lijders, van wie er 3 voorheen niet als lijder bekend waren. De 3 overige leden waren reeds overleden ten tijde van dit familieonderzoek.

Van generatie III, groot 40 leden, werden 18 leden onderzocht, onder wie zich 2 lijders bevonden. Beiden waren reeds tevoren als zodanig elders opgespoord en behandeld (Tabel VI, 8).

Bij de tak 16.12.07, die pas in een latere fase van het onderzoek bij deze familiestudie werd betrokken, bestond het familieonderzoek uitsluitend uit een algemeen KNO-heelkundig onderzoek, inbegrepen palpatie van de hals en audiometrie. Impedantiemeting werd slechts uitgevoerd, wanneer het trommelvliesbeeld afwijkend was. Angioscintigrafie als screeningsmethode werd bij deze tak niet uitgevoerd.



16.12.07.12.03

Figuur V, 16: 16.12.07.12.03, zonder nakomelingen

16.12.07.12.03 Geb. 1913

In de anamnese werd vermeld, dat patiënte in de periode van 1960 tot 1965 4 maal aan het rechteroor is geopereerd wegens een chronische oorontsteking (Den Bosch). Sedert die tijd waren er in toenemende mate klachten over een verlamming van het rechter aangezicht. Ze was doof geworden aan het rechteroor en had ook last van oorsuizen. Voor het scheve gelaat werden plastische correcties uitgevoerd. Zij had geen stemklachten. Bij algemeen KNO-heelkundig onderzoek werd een droge radicaalholte aan het rechteroor aangetroffen. De stemvorkproef van Weber lateraliseerde naar links. Het toonaudiogram duidde op een volledige gehooruitval van het rechteroor, terwijl de toondrempel aan het linkeroor normaal was.

Er bestond een nervus hypoglossusparalyse rechts: de tong werd naar rechts uitgestoken. De rechter tonghelft was atrofisch en vertoonde fibrillaties. Voorts bleek de uvula naar links op te trekken, terwijl over de rechter pharynxachterwand de sensibiliteit verlaagd was ter plaatse van de linkerzijde.

Indirecte laryngoscopie duidde op een stembandsstilstand rechts met goede compensatie van de linkerstemband bij phoneren. De corenereflex was rechts negatief. Bij palpatie van de hals werd ter hoogte van de linker kaakhoek een vast-elastische zwelling gevoeld, welke voortgeleide pulsaties liet voelen. De zwelling was slechts mobiel in horizontale richting. Ook werd mid-cervicaal rechts, ter hoogte van de carotisbifurcatie, een kleine zwelling gepalpeerd. Deze was in horizontale richting mobiel, doch in verticale richting gefixeerd. Deze bevindingen waren zeer suggestief voor het bestaan van een glomus jugulotympanicumtumor met multipale perifere hersenzenuwuitval van de NN V, VII, VIII, IX, X en XII. Zo rees ook verdenking op het bestaan van een bilaterale glomus caroticumtumor. Voorafgaand aan de röntgencontrastangiografie werd 24 uurs-urine verzameld, om daarin het gehalte van metanefrine en VMA te kunnen bepalen. Deze uitslagen waren binnen de normale waarde. Het röntgenonderzoek van de ossa petrosa wees op een destructie van de meatus acusticus internus en de laterale zijde van het foramen jugulare rechts. Ook werd een aantasting van de benigne meatus acusticus externus rechts gezien. De halfcircelvormige kanalen leken intact. Er was verdenking op intracraniale uitbreiding van de tumor. Bilateraal uitgevoerde Seldinger carotisangiografie wees op een glomus jugularetumor rechts met een afmeting van 2 x 5 cm.

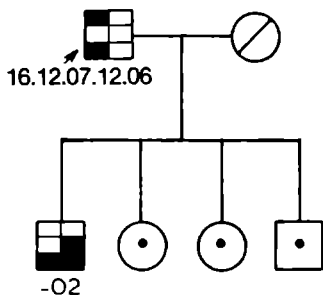
Voorts werd een glomus caroticumtumor aangetroffen rechts met een diameter van 1,5 x 2 cm en werd links een glomus caroticumtumor gezien, welke een diameter had van 3 x 5 cm.

In het gebied van de schedelbasis links waren geen afwijkingen waarneembaar.

Conclusie -glomus jugularetumor rechts, 2 x 5 cm, met multipale perifere hersenzenuwuitval

-glomus caroticumtumor rechts, 1,5 x 2 cm

-glomus caroticumtumor links, 2 x 5 cm



Figuur V, 17: gezinssamenstelling 16.12.07.12.06

16.12.07.12.06. Geb. 1914, propositus in deze tak.

In 1971 werd patiënt voor het eerst medisch onderzocht wegens een sinds 25 jaar bestaande zwelling van de rechterzijde van de hals, welke toenam in omvang bij opwinding. Ook was er sprake van een toenemende slechthorendheid rechts, gepaard gaande met oorsuizen. Bij KNO-heelkundig onderzoek werd een blauwe pulserende zwelling in het onderkwadrant van het rechter trommelveel gezien. Het onderzoek van de perifere hersenzenuwen toonde geen bijzonderheden. Bij palpatie van de hals werd een grote pasteuze zwelling van de rechter halshelft gevoeld, welke leegdrukbaar was en een palpabele thrill vertoonde.

De zwelling lag los van de huid, doch was vergroeid met de onderlaag. Enkelzijdige carotisangiografie rechts leverde het bewijs voor het bestaan van een grote glomus caroticumtumor rechts met een diameter van 5 x 8 cm. Tevens werd een kleine glomus jugulotympanicumtumor rechts aangetroffen. Röntgenplanigrafie van de schedelbasis toonde een pathologisch vergroot foramen jugulare rechts. Op de Stenvers, Schüller en Chaussé III -opnamen werden geen afwijkingen gevonden.

De behandeling bestond uit radiotherapie met telecobaltapparaat.

In een later stadium werd op de afdeling inwendige ziekten van het St Radboudziekenhuis te Nijmegen aanvullend een hormonaal onderzoek uitgevoerd op de excretie van afbraakproducten van catecholaminen in de urine. Het onderzoek op VMA in de urine was negatief. De uitscheiding in de urine van metanefrine was 3,4 $\mu\text{mol}/24$ uur (= normaal). Tijdens deze klinische opname bleken de gemeten bloeddrukwaarden constant en normaal.

Conclusie: -glomus jugulotympanicumtumor rechts

-glomus caroticumtumor rechts (5 x 8 cm)

-radiotherapeutische behandeling in 1971. Sindsdien is het klinische beeld stationair gebleven en geen tumorgroei vastgesteld.

16.12.07.12.06.02. Geb. 1943.

In 1976 werd patiënt voor het eerst medisch onderzocht. Van kindsbeenaf had hij een hese stem en stak hij de tong naar links uit. Sedert 1969 bestonden er klachten over een vrijwel constante hoofdpijn links temporaal. Bij onderzoek in het Academisch Ziekenhuis te Leiden werd een paralyse van de nervus vagus en de nervus hypoglossus links vastgesteld. Bij carotisangiografie werd een glomus caroticumtumor rechts en een glomus jugularetumor links bewezen geacht. De behandeling bestond uit chirurgische extirpatie van beide tumoren (1976).

In 1978 bleek bij controleangiografie, dat de glomus caroticumtumor rechts volledig geëxtraheerd was, doch dat er een tumorrest bestond ter hoogte van het linker foramen jugulare. Tevens werd een beginnende glomus caroticumtumor links aangetroffen. Embolisatietherapie van de glomus jugularetumor rechts werd overwogen, doch bleek onuitvoerbaar wegens zijn vascularisatie door meerdere takken van de arteria vertebralis. Periodieke controle in de zin van röntgenplanigrafie van de ossa petrosa en 5-jaarlijkse arteriografie werden afgesproken.

Tijdens het familieonderzoek (september 1978) werden de eerder genoemde klinische symptomen en afwijkingen ook gevonden. Bij intra-oraal onderzoek bleek de uvula sterk naar rechts op te trekken, hetgeen duidde op een paralyse van de nervus glossopharyngeus links. De heesheid was het gevolg van een stembandstilstand links. De tong werd naar links uitgestoken ten gevolge van een nervus hypoglossusparalyse links. Bij otoscopie werden aan de trommelvliezen geen afwijkingen gezien. Het gehoor was beiderzijds binnen de norm met een vlak verlies van 10 dB. Bij palpatie van de hals werd een kleine zwelling van 1 x 1,5 cm links ter hoogte van de carotisbifurcatie aangetroffen, welke in horizon-tale richting mobiel was.

Conclusie -recidief glomustumor links, hoogst waarschijnlijk oorspronkelijk een glomus vagale tumor, aangezien immer otologische symptomen zo kenmerkend voor een glomus jugulare-tumor hebben ontbroken
 -glomus caroticumtumor links
 -status na extirpatie glomus caroticumtumor rechts



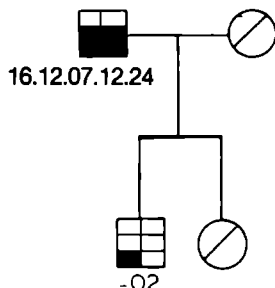
16.12.07.12.22

Figuur V, 18: 16.12.07.12.22. wiens kinderen niet werden onderzocht

16.12.07.12.22 Geb. 1931

Tijdens het familieonderzoek vermeldde patiënt, dat een jaar tevoren zijn larynx was onderzocht vanwege een sinds 2 jaren bestaande wisselend optredende heesheid. Een diagnose kon toen niet gesteld worden, doch perioden van aphonie bleven aanwezig. Sinds een jaar stak patiënt ook de tong naar links uit. Bij KNO-heelkundig onderzoek werd een voor een glomustumor verdachte roodheid achter het linkertrommelvlies gezien. De stemvorkproeven en het toonaudiogram wijzen op een uitval van het gehoor links. Rechts bestond er een perceptief gehoorsverlies boven de 2000 Hz. De tong werd naar links uitgestoken en toonde een linkszijdige atrofie met fibrillaties. De pharynxboog en uvula werden naar rechts opgetrokken. Ook de pharynxsensibiliteit was links gestoord. Indirecte laryngoscopie duidde op een verminderde mobiliteit van de linker ware stemband. Bij onderzoek van de hals werden beiderzijds ter plaatse van de carotisbifurcatie verdachte zwellingen gepalpeerd. Voorafgaande aan de carotisangiografie werd 2 maal 24 uren urine verzameld en onderzocht op het metanefrine en VMA gehalte. Er werden geen afwijkende waarden gevonden. Planigrafie van de schedelbasis in de voorachterwaartse richting duidde ter hoogte van het linker foramen jugulare op een botdestruerend en ruimtinnemend proces, met een doorsnede van ongeveer 2 cm. De botspoor tussen de canalis caroticus en de fossa jugularis was op de zijdelingse planigrafie afwezig. Bij Seldinger carotisangiografie werd rechts een glomus caroticumtumor aangetroffen van 2 x 4 cm. Links werd een glomus caroticumtumor gezien van 2 x 3 cm. Na toepassing van de subtractietechnieken kon ook een aanduiding voor een glomus jugulare tumor links worden vastgesteld.

Conclusie bij patiënt werd een linkszijdige glomus jugulotympanicumtumor gevonden met uitval van de hersenzenuwen VIII, IX, X en XII. Tevens werd aan beide zijden in de hals een glomus caroticumtumor gevonden, rechts met een diameter van 2 x 4 cm en links met een diameter van 2 x 3 cm.



Figuur V, 19: gezinssamenstelling 16.12.07.12.24

16 12 07 12 24 Geb 1932

In de anamnese is een ooroperatie aan het linkeroor vermeld, welke in 1962 vanwege een chronische otitis media cholesteatomatosa werd uitgevoerd. Heden is patiënt aan het linkeroor klachtenvrij. Een zoon van hem werd eerder voor een glomustumor in Leiden geopereerd. Sinds ongeveer 6 maanden was hij zich bewust van een zwelling links aan de hals. Sinds 1 maand had hij ook een zwelling rechts in de hals bemerkt. Er zou, naar zijn zeggen, sprake zijn geweest van een progressieve groei van deze zwellingen.

Bij algemeen KNO-heelkundig onderzoek werden aan het rechteroor geen bijzonderheden gezien. Links werd een radicaalholte gezien. Het toonaudiogram toonde rechts een vlakke curve met een 10 dB groot verlies en links een geleidingsslechthorendheid van 60 dB. Aan mond, pharynx en larynx werden geen morfologische of functionele afwijkingen geconstateerd. Bij palpatie van de hals werd links duidelijker dan rechts een 3 x 5 cm grote hobbelige tumor gevoeld, welke aan de achterzijde onder de musculus sternocleidomastoideus was gelegen. De tumor was los van de huid en leek tamelijk vast aan de onderlaag gefixeerd te zijn. Er was een matige mobiliteit in horizontale richting en een fixatie in verticale richting. 2 Maal werd 24 uurs-urine verzameld en onderzocht op VMA en metanefrine. VMA was 2 maal negatief. Metanefrineuitscheiding bedroeg 0,78 microgram en 0,64 microgram per 24 uur, hetgeen binnen de normale waarde ligt. Bij arteriografie volgens Seldinger en na toepassing van de subtractietechniek werd rechts een glomus caroticumtumor van 2 x 4 cm, vlak boven de carotisbifurcatie, alsmede enige centimeters verder craniaal een glomus vageletumor van 2 cm doorsnede gezien. Aan de linkerzijde werd een vrijwel even grote vaatconvoluut gezien, die evenzo door een glomus caroticum en een glomus vageletumor werd gevormd.

Conclusie: bilaterale glomustumoren aan de hals, gevormd door een 2 x 4 cm grote glomus caroticumtumor en een 2 x 2 cm grote glomus vageletumor aan de linkerzijde (Figuur V, 30 en V, 31) alsmede een glomus caroticumtumor rechts van 2 x 3 cm, gecombineerd met een glomus vageletumor rechts van 2 x 2 cm.

06 12 07 12 24 02 Geb 1960

In 1976 werd patiënt voor het eerst onderzocht vanwege een sedert 11 maanden bestaande zwelling rechts aan de hals, die geleidelijk groter werd. Bij palpatie werd een "pruimgrote" zwelling rechts in de hals gevonden, ter hoogte van de carotisbifurcatie. Bilaterale carotisangiografie bevestigde de diagnose glomus caroticumtumor rechts. De tumor had een omvang van 3 x 5 cm. Verdere afwijkingen werden langs de halssvaten niet aangetroffen. Het urineonderzoek op VMA was negatief. De behandeling bestond uit chirurgische extirpatie van de glomus caroticumtumor (Academisch Ziekenhuis te Leiden). De follow-up gedurende de daaropvolgende 3 jaren toonde bij algemeen KNO-onderzoek geen lokaal recidief. Er waren ook geen tekenen van tumorgroei op andere specifieke localisaties. Conclusie: glomus caroticumtumor rechts, welke in 1976 operatief werd behandeld.

C Samenvatting van de resultaten van het klinisch onderzoek van de stamboom

In totaal zijn 162 familieleden onderzocht, onder wie 26 als lijder aan glomustumor zijn opgespoord. 3 Van hen waren overleden voor de aanvang van dit familieonderzoek (Tabel VI, 1). Voorheen waren 13 leden onbekend als lijder. 3 Van hen waren bij eerste onderzoek geheel klachtenvrij en vertoonden geen klinische verschijnselen aan het hoofd-halsgebied.

In Tabel V, 1 worden enige gegevens van het medisch onderzoek van de lijders uit de 4 onderzochte takken weergegeven.

1. Anamneseduur

Deze varieerde van 0 tot 30 jaren, met een gemiddelde duur van ruim 11 jaren.

code	M:V	localisatie			leeftijd 1e onder- zoek	anamnese duur(jr)
		GJT	GVT	GCT		
16.08.16.04	+	1			-	-
14	+	1			-	-
26	+	1			34	-
28	+	1			35	-
29	+	2			51	17
16.08.16.04.10	+			1	49	0
14.03	+		1		47	0
26.01	+	1			1e 28	3
					2e 36	3
26.03	+		1		1e 38	0,5
		1		1	2e 40	
26.08	+		1		30	0
16.08.06.16	+	1			80	10
16.08.06.10.02	+			2	49	0
10.06	+	1		2	44	10
16.02	+	1			54	30
16.04	+			1	52	5
16.06	+		1		48	30
16.08	+		2	1	41	1,5
16.08.08.09	+	2			75	30
16.08.08.14.08	+	1		1	29	1
10	+			1	31	0,5
16.12.07.12.03	+	1		2	66	19
06	+	1		1	66	25
16.12.07.12.22	+	1		2	48	2
24	+		2	2	47	0,5
16.12.07.12.06.02	+		1	2	33	23
24.02	+			1	16	1
Totaal	20:6	17	9	21	49	11

Tabel V, 1: gegevens van het medisch onderzoek van de lijdens uit de 4 onderzochte takken

2. Leeftijd bij eerste onderzoek

Deze bedroeg gemiddeld 47 jaar, met uitersten van 16 en 80 jaar.

3. Geslacht

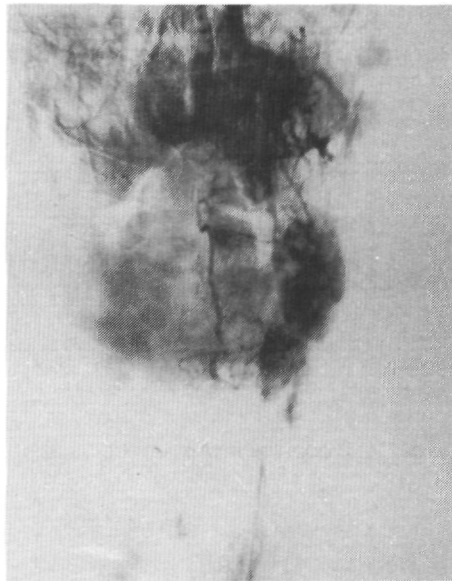
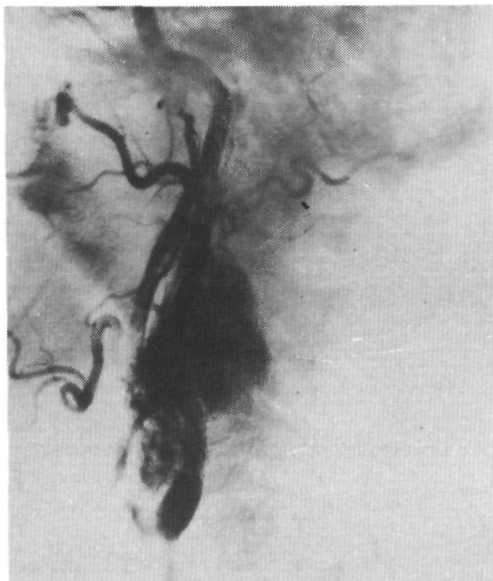
Van de 26 lijdens zijn 20 mannen en 6 vrouwen. Dit is significant afwijkend van de verwachting bij een gelijke geslachtsverdeling. Over het algemeen bleek in de verschillende takken het nakomelingschap over de mannelijke en vrouwelijke geslachten gelijkmatig verdeeld.

De sexratio is voor wat betreft de glomus jugulotympanicumtumoren M:V = 10:5, voor glomus caroticumtumoren M:V = 12:3 en voor glomus vagaletumoren M:V = 5:2 (Tabel V, 2).

	M (n = 20)	V (n = 6)	$p < 0,01$
GJT	10	5	$p > 0,30$
GVT	5	2	$p > 0,20$
GCT	12	3	$p > 0,10$

Tabel V, 2: glomustumorlocalisaties, uitgezet tegen geslacht

Er is binnen dit familieonderzoek geen statistisch significante voorkeur voor het vrouwelijke geslacht bij glomus jugularetumoren en glomus vagaletumoren vastgesteld kunnen worden.



Figuur V, 30: GCT + GVT(links) 16.12.07.12.24 Figuur V, 31: GCT + GVT (links) 16.12.07.12.24

4. Localisatie (Tabel V, 5)

Bij de 26 lijdens uit de 4 familietakken werden in totaal 47 glomustumoren gevonden, respectievelijk 17 glomus jugularetumoren, 9 glomus vasaletumoren en 21 glomus caroticumtumoren.

In Tabel V, 3 wordt een overzicht gegeven van het aantal glomustumoren dat *per lijder* werd aangetroffen.

GT	lijders	GT totaal
1x	13	13
2x	6	12
3x	6	18
4x	1	4
	26	47

Tabel V, 3: aantal glomustumoren per lijder

Bij 13 patiënten (50%) komt de glomustumor multifocaal in het hoofd-halsgebied voor. Onder deze 13 patiënten zijn er 3 die een bilaterale glomustumor vertonen (2 lijdens met een bilaterale GJT en 1 lijder met een bilaterale GCT). De overige 10 lijdens tonen concomitante localisaties van glomustumoren: 3 van hen een dubbele localisatie, 6 van hen een 3-voudige en 1 van hen een 4-voudige localisatie.

Lateraliteit

	RE	LI	?	Totaal
GJT	8	7	2	17
GVT	5	4	-	9
GCT	9	12	-	21
	22	23	2	47

Tabel V, 4: links-rechts verdeling van glomustumoren

Een verdeling van de glomustumoren naar voorkomen *per lichaamsheft* toont geen voorkeur aan, noch voor het totaal aantal tumoren, noch voor de afzonderlijke localisaties (tabel V, 4).

In Tabel V, 5 wordt naar analogie van Tabel III, 2 (pag. 48) een overzicht gegeven van de verdeling naar localisatie van glomustumoren bij de lijdens van de 4 onderzochte familietakken.

MULTIFOCaal													
CONCOMITANT													
X	Tot.	Unilat	Bilat.	GJTT	GVT	GCT	GJT GVT	GJT GCT	GVT GVT	GVT GCT	GCT GCT	GVT 2GCT	GCT 2GVT
GJTT	17	6	2	/	—	3	—	—	—	1	3	—	—
GVT	9	3	—	—	/	—	—	1	/	1	1	1	/
GCT	21	4	1	3	—	/	1	3	1	1	/	/	1
Tot.	47	13	3										

3 x lijdens 6 x lijdens 1 x lijdens
 13 x lijdens
 26 x lijdens

Tabel V, 5: verdeling van glomustumoren naar localisatie bij lijdens van de 4 onderzochte familietakken.

In de horizontale richting wordt het aantal tumoren per localisatie uitgezet tegen de unilaterale, bilaterale en concomitante glomustumoren per localisatie in verticale richting.

De tabel in verticale richting lezend, geeft de onderste regel een overzicht van het totaal aantal opgespoorde glomustumoren (47), van het aantal unilaterale glomustumoren (13) en bilaterale glomustumoren (3). Vervolgens het aantal 2-voudig concomitante glomustumoren (3), 3-voudig concomitante glomustumoren (6) en 4-voudig concomitante glomustumoren (1).

Af te lezen valt, dat onder de 26 lijdens de glomustumor bij 13 lijdens multifocaal in het hoofdhalsg gebied voorkomt.

Het is opvallend, dat in concomitante gevallen steeds een GCT wordt aangetroffen.

5. Maligne degeneratie

Onder de 26 lijdens blijkt bij 1 lijdens een histologisch bevestigde, lymfogene metastasering van een glomus vageletumor te zijn opgetreden (08.16.26.03).

Bij geen van de andere lijdens werd maligne ontaarding in de zin van een lymfogene en/of hematogene metastasering aangetoond.

6. Symptomatologie

In Tabel V, 6 wordt de verdeling van voorkomen van de verschillende tumorlocalisaties over de 4 takken van de familie weergegeven. Men ziet hierin een frequenter voorkomen van glomus jugularetumoren in tak 16.08.16, terwijl in tak 16.12.07 de glomus caroticumtumoren frequenter gevonden worden. Het verschil is niet significant.

	GJT	GVT	GCT	lijders
16.08.16	8	3	3	10
16.08.06	3	3	6	7
16.08.08	3	-	2	3
16.12.07	3	3	10	6
	17	9	21	26

Tabel V, 6: tumorlocalisaties in de verschillende familietakken

Symptomatologie bij glomus jugulotympanicumtumoren

In totaal werden 17 glomus jugulotympanicumtumoren opgespoord. In 16 gevallen waarin de glomustumor op deze localisatie voorkwam, vertoonde de lijder klachten of klinische verschijnselen. Bij één-16.08.06.10.02- bleek een symptoomloze GJT slechts op de subtractieopnamen aanwezig. Otologische verschijnselen aan het trommelvlies of het mastoid werden bij 15 van de 17 glomus jugulotympanicumtumoren aangetroffen (88%). 3 Lijders van GJT waren reeds overleden ten tijde van dit onderzoek. Voorts bestond er in 5 gevallen gehoorverlies van het geleidingstype en in 7 gevallen van het perceptieve type, tot totale gehoorsuitval toe (Tabel V, 7).

In 11 gevallen werd pulserend oorsuizen vermeld.

Een paralyse van de nervus facialis kwam 7 maal voor (42%), 6 maal gecombineerd met otologische verschijnselen, 1 maal als eerste symptoom.

Het foramen jugularesyndroom kwam 6 maal voor (30%), 5 maal gecombineerd met otologische verschijnselen, 1 maal als eerste symptoom, tesamen met een zwelling van de hals.

Laterale halszwelling kwam 8 maal voor (48%), 5 maal gecombineerd met otologische afwijkingen.

Zwelling van de oropharynx zijwand kwam in 4 gevallen voor (23%), steeds gecombineerd met laterale halszwellingen en eenmaal gecombineerd met het foramen jugularesyndroom.

Symptomatologie bij glomus vageletumoren

In totaal werden 9 glomus vageletumoren opgespoord. 3 Van deze tumoren hadden voor het eerste onderzoek geen symptomen gegeven, noch verschijnselen (08.16.14.03 en bilateraal bij 16.12.07.12.24). Het foramen jugularesyndroom trad 3 maal op, steeds gecombineerd met een zwelling van de laterale halsstreek. Laterale halszwelling trad in 5 gevallen op, steeds gepaard met een zwelling van de oropharyngeale wand. In 1 geval trad oropharyngeale zwelling op als enige symptoom.

Symptomatologie bij glomus caroticumtumoren

In totaal werden 21 glomus caroticumtumoren opgespoord. Van 7 glomus caroticumtumoren bleken de lijders geen symptomen of verschijnselen te vertonen en werd de tumor "bij toeval" angio(scinti)grafisch ontdekt. 13 Tumoren waren, hetzij uitwendig zichtbaar of bij palpatie waarneembaar, terwijl 2 tumoren ook als zwelling van de laterale pharynxwand zichtbaar waren.

7. Gehooronderzoek

Otologische klachten of verschijnselen werden voornamelijk aangetroffen bij glomus jugulotympanicumtumoren. In 1 geval was sprake van intratemporale doorgroei van een glomus vaguetumor (08.06.16.08). Bij geen der glomus caroticumtumoren werden otologische afwijkingen gevonden.

Bij de 17 gediagnosticeerde glomus jugularetumoren bleken 15 ervan otologische afwijkingen aan het trommelvlies of mastoid te vertonen. Bij 2 glomus jugularetumoren waren geen otologische verschijnselen aanwezig, bij 1 ervan was het enige symptoom een nervus facialisparalyse, bij de ander was de glomus jugularetumor geheel symptoomloos.

Toonaudiometrie

Bij 12 van de 15 patiënten met 1 of meerdere glomus jugulotympanicumtumoren kon gehooronderzoek uitgevoerd worden.

3 Lijders met een enkelzijdige glomus jugularetumor waren reeds overleden. Hun medische gegevens werden van elders verkregen.

In alle 12 gevallen van GJT, waar otologische afwijkingen aan trommelvlies en mastoid werden vastgesteld, werden tevens objectieve gehoorsverliezen gemeten. In 5 gevallen werd een gehoorverlies van het geleidingstype vastgesteld, met een gemiddeld verlies van 60 dB, 4 maal als status na radicale mastoïdectomie, 1 maal bij een glomus jugulotympanicumtumor in het middenoor. In de overige 7 gevallen was sprake van een ernstig perceptief gehoorsverlies tot volledige doofheid, 1 maal als status na radical mastoïdectomie, 6 maal bij aanwezigheid van een glomus jugulotympanicumtumor in het middenoor (Tabel V, 7).

Bij de intratemporaal doorgegroeide glomus vaguetumor werd een gehoorverlies van het geleidingstype van 40 dB vastgesteld.

Bij glomus jugulotympanicumtumoren kan de relatie tussen het otoscopische beeld en de audiometrische bevindingen als volgt worden beschreven:

- In alle 7 gevallen waarin een afwijkend trommelvliesbeeld werd gezien, bleek ook een afwijkend audiogram gevonden te worden.
- Bij 6 van de 7 glomus jugularetumoren, welke zich presenteerden als een rode pulserende zwelling achter het trommelvlies, was reeds bij het eerste onderzoek een gehoorverlies, variërend van ernstig perceptief tot een volledige doofheid opgetreden.

Impedantiemeting

Impedantiemeting werd uitgevoerd bij otologische afwijkingen van het intacte trommelvlies (7 maal). 5 Maal bleek de tumoreuze massa in het middenoor aanleiding gegeven te hebben tot een verminderde of opgeheven ketenmobiliteit. Voor deze 5 oren was reeds een gestoord toonaudiogram gevonden. Voor 2 andere oren werd een normale impedantiecurve gevonden (Tabel V, 7).

Lijders	GJT	rad. mast.	rood TV	normaal TV	toonaudiogram gel. verlies	perc. verlies	impedantie meting (curve)
16.08.16.04†	1	+	-		-	-	-
16.08.16.14†	1	+	-		-	-	-
16.08.16.26†	1	+	-		-	-	-
16.08.16.28	1	+	-		60 dB		-
16.08.16.29	2	2/ +	-		60 dB*		-
16.08.16.26.01	1	+	-		60 dB		-
16.08.16.26.03	1	-	+		30 dB		N
16.08.06.10.06	1	-	-	+	N	-	N
16.08.06.16	1	-	+			-	vlak
16.08.06.16.02	1		-	+	N	B.doof	N
16.08.08.09	2		2/ +			80 dB*	vlak *
16.08.08.14.08	1		+			B.doof	N
16.12.07.12.03	1	+				B.doof	-
16.12.07.12.06	1		+			80 dB	vlak
16.12.07.12.22	1		+			B.doof	vlak
	17	8	7	2			

Tabel V, 7: glomus jugulotympanicumtumoren bij lijders uit de 4 onderzochte familietakken. Otoscopische bevindingen versus gehooronderzoek.

*ADS

8 Dynamische angioscintigrafie

In het kader van het samenwerkingsverband tussen de Utrechtse en Nijmeegse KNO-klinieken - zoals vermeld in de inleiding - willen wij volstaan met een sumiere weergave van de resultaten van de dynamische angioscintigrafie.

Bij 77 familieleden, alle uit de takken 16.08.06 en 16.08.08 werd angioscintigrafisch onderzoek uitgevoerd.

Van de 10 aldus opgespoorde lijders waren 3 reeds bekend, 2 in de KNO-kliniek van het St Radboudziekenhuis te Nijmegen en 1, reeds behandeld in het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

Bij het angioscintigrafisch onderzoek rees in 12 gevallen verdenking op het bestaan van een glomustumor. Bij 6 van hen was reeds op klinische gronden het bestaan van een glomustumor aangenomen. Bij 2 van deze 6 personen werd omwille van de leeftijd geen nadere carotisangiografie uitgevoerd. In totaal werd dus carotisangiografie verricht bij 10 van de 12 angioscintigrafisch verdachte familieleden.

Van deze 10 bleken 5 positief, van wie er 1 zonder klachten was en zonder klinische verschijnselen.

2 Maal werd bij carotisangiografisch onderzoek een tumor aangetroffen, met een doorsnede van kleiner dan 2 cm, welke bij de angioscintigrafie niet was opgevallen.

De abdominale perfusiescintigrafie bleek bij alle onderzochte familieleden normaal.

9 Carotisangiografie

Bij 17 van de 26 lijdens uit de 4 takken 16.08.16, 16.08.06, 16.08.08 en 16.12.07 werd carotisangiografie uitgevoerd. De carotisangiografie werd steeds dubbelzijdig uitgevoerd. Echter moest bij 2 propositus 16.08.08.14.08 en 16.12.07.12.06 volstaan worden met de gegevens van de reeds vroeger uitgevoerde enkelzijdige angiografie. Een herhaling van het bilaterale onderzoek stuitte op klinische bezwaren van de zijde van de behandelende geneesheer.

Bij 2 lijdens (16.12.07.12.06.02 en 16.12.07.12.24.02) werd gebruik gemaakt van de gegevens, verkregen bij een eerder uitgevoerde dubbelzijdige carotisangiografie (Academisch Ziekenhuis te Leiden).

Bij de carotisangiogrammen werden aldus 47 glomustumoren in het hoofd-halsgebied aangetoond.

Glomus caroticumtumoren (21 in aantal) waren gelegen in de carotisbifurcatie en dwarsden aldaar de arteria carotis interna en externa uiteen. De gemiddelde afmetingen bedroegen $2,5 \times 3$ cm, met uitersten van $0,5 \times 1$ cm (16.08.16.26.03) en 5×8 cm (16.12.07.12.06).

Glomus vagale tumoren, 9 in aantal, waren gelegen in het verloop van de arteria carotis interna en reikten vanaf het niveau boven de carotisbifurcatie tot aan de schedelbasis.

In 6 gevallen werd in het verloop van de halsarteriën zowel de arteria carotis interna als externa naar voren gedrukt. 3 Maal werd doorgroei geconstateerd tot in het foramen jugulare.

De afmetingen van de glomus vagale tumoren bedroegen gemiddeld 2×3 cm, waarbij de langgerekte verticale groeiwijze bij alle opviel.

Glomus jugularetumoren, 17 in aantal, waren gelegen ter hoogte van de schedelbasis en in het os temporale. De afmetingen varieerden van 1×2 cm, tot $3,5 \times 6$ cm.

Carotisangiografie kan beschouwd worden als het sluitstuk van de klinische diagnose van glomustumoren in het hoofd-halsgebied. De indicatie voor carotisangiografie werd tijdens dit familieonderzoek gesteld na verdenking op het bestaan van glomustumoren door angioscintigrafisch onderzoek. Bij 4 patiënten werden meer glomuslocalisaties gevonden dan bij angioscintigrafisch onderzoek waren gesuggereerd.

10. Hormonaal onderzoek

Bij alle familieleden, bij wie carotisangiografie werd uitgevoerd, werd vooraf 2 maal 24 uurs-urine afgenomen. Hierin werd de uitscheiding van VMA en metanefrine bepaald.

Bij een van hen kon een verhoogde excretie van metanefrine in de urine worden vastgesteld (7,5 μmol en 10,5 $\mu\text{mol}/24$ uur).

Ook werden bij hem tijdens de opname voor carotisangiografie wisselingen in de systolische bloeddruk gemeten (160 en 210 mm HG). De carotisangiografie werd bij deze patiënt onder controle van alfa- en betablokkerende medicamenten uitgevoerd. Het angiografisch onderzoek verliep zonder problemen. Tijdens een latere opname op de afdeling voor inwendige ziekten van het St Radboudziekenhuis te Nijmegen werd een hoog normale VMA-uitscheiding in de 24 uurs-urine bepaald (42,3 $\mu\text{mol}/24$ uur).

Patiënt (16.08.06.16.02) heeft zich nadien aan het medische onderzoek, gericht op een regelmatige controle van bloeddruk en afbraakprodukten van catecholaminen in de urine, onttrokken.

VI Resultaten familie-onderzoek

1. Genealogie

De resultaten van het genealogisch onderzoek zijn weergegeven in de Figuren V, 3 (tak 16.08.16), V, 9 (tak 16.08.06), V, 12 (tak 16.08.08) en V, 15 (tak 16.12.07). (pag. 65, 66 en 67). In Figuur V, 1 en V, 2 is de onderlinge relatie van de verschillende takken weergegeven. (pag 64).

2. Beschrijving van de afzonderlijke families

In de genoemde stamboomfiguren is met behulp van symbolen aangegeven wie van de familieleden al of niet onderzocht zijn en al of niet lijder of verdacht als lijder zijn. Evenzo is in een aantal van deze figuren door middel van symbolen de localisatie van de tumor bij het betreffende familielid aangeduid (Figuur III, 1a en III, 1b, pg. 53).

De relevante gegevens, nodig voor de berekening van de penetrantie van het ziektebeeld in zijn totaliteit, alsook van zijn afzonderlijke localisaties, zullen in het navolgende eerst per familietak en later tesamen worden gepresenteerd.

Tak 16.08.16 (Figuur V, 3)

Van de in totaal 57 onderzochte familieleden zijn 7 als lijder opgespoord, van wie 3 leden voorheen onbekend waren als lijder. 3 Overleden familieleden waren tevoren bekend als lijder. Het totaal aantal lijders bedraagt 10 (Tabel VI, 1).

Wanneer we de relatie nagaan tussen generatie en opgespoorde lijders, dan blijkt dat in generatie I 5 lijders zijn geregistreerd. Ook in generatie II zijn 5 lijders opgespoord. In de derde generatie werden geen lijders gedetecteerd (Tabel VI, 2). In generatie II zijn van de 20 kinderen van zekere lijders uit generatie I er 16 onderzocht. Onder hen werden 5 als lijder opgespoord. In generatie III zijn de 13 nakomelingen van zekere lijders uit generatie II alle onderzocht. Onder hen werden geen lijders gedetecteerd (Tabel VI, 3).

Tak 16.08.06 (Figuur V, 9)

Van de in totaal 58 onderzochte familieleden zijn 7 als lijder opgespoord. Van hen waren 6 voorheen onbekend als lijder. Overleden lijders zijn niet bekend (Tabel VI, 1).

Uit de relatie tussen generatie en opgespoorde lijders blijkt, dat in generatie I 1 lijder is geregistreerd en in generatie II 6 lijders onder de 28 onderzochte leden. In generatie III werden geen lijders gedetecteerd (Tabel VI, 4).

Het blijkt ook in deze familietak, dat alle 6 lijders werden opgespoord onder de 10 kinderen van in een vorige generatie reeds geregistreeerde zekere lijder en van een genealogisch bewezen, inmiddels overleden carrier (Tabel VI, 5).

Familie	Overleden lijders	Klinisch onderzocht	lijders
16.08.16	3	57	7
16.08.06	0	58	7
16.08.08	0	20	3
16.12.07	0	27	6
Totaal	3	162	23

Tabel VI, 1: relatie lijders onder klinisch onderzochte familieleden. In tak 16.08.16 tevens 3 overleden lijders.

Tak 16.08.16	in leven	onderzocht	lijders
1e generatie	2	2	5*
2e generatie	22	22	5
3e generatie	59	33	0

Tabel VI, 2: relatie tussen generatie en opgespoorde lijders

**waarvan 3 overleden lijders*

Tak 16.08.16	in leven	onderzocht	lijder
2e generatie	20	16	5
3e generatie	13	9	0

Tabel VI, 3: opgespoorde lijders onder kinderen van zekere lijders

Tak 16.08.06	in leven	onderzocht	zekere lijders
1e generatie	2	1	1
2e generatie	41	28	6
3e generatie	84	29	0

Tabel VI, 4: relatie tussen generatie en opgespoorde lijders

Tak 16.08.06	in leven	onderzocht	zekere lijders
2e generatie	10	10	6
3e generatie	14	2	0

Tabel VI, 5: opgespoorde lijders onder kinderen van zekere lijders en van genealogisch bewezen, inmiddels overleden carrier

Tak 16.08.08 (Figuur V, 12)

Van de in totaal 20 onderzochte familieleden zijn 3 als lijder opgespoord, die voorheen reeds bekend waren als lijder. Er zijn geen overleden lijders bekend (Tabel VI, 1).

Wanneer we de relatie nagaan tussen generatie en opgespoorde lijders, dan blijkt, dat in generatie I 1 lijder en in generatie II van de 12 levende en onderzochte leden 2 lijders werden opgespoord.

In generatie III konden geen cijfers opgespoord worden (Tabel VI, 6). Het is opmerkelijk, dat de 2 in generatie II opgespoorde lijders alle kinderen zijn van de in generatie I genealogisch bewezen, inmiddels overleden, carrier. In de jongste generatie werden geen kinderen van zekere lijders onderzocht, aangezien zij de leeftijdsgrens niet hadden bereikt (Tabel VI, 7).

Tak 16.12.07 (Figuur V, 15)

Van de in totaal 27 onderzochte leden werden 6 als lijder opgespoord van wie voorheen 3 onbekend als lijder waren (Tabel VI, 1).

De relatie tussen generatie en opgespoorde lijders toont, dat in generatie I 16.12.07.12 anamnestic bekend was als lijder.

In generatie I werden geen leden klinisch onderzocht.

In generatie II werden onder de 9 onderzochte leden 4 als lijder opgespoord.

In generatie III bleken van de 18 onderzochte leden er 2 lijder (Tabel VI, 8).

De 4 in generatie II opgespoorde lijders zijn allen kinderen van de in generatie I genealogisch bewezen, inmiddels overleden carrier. In generatie III blijken beide opgespoorde lijders kinderen van bewezen lijders in de voorgaande generatie (Tabel VI, 9).

Wanneer de gegevens van alle lijders in de 4 familietakken worden samengevat komen wij tot de volgende berekening:

- van de in totaal 162 klinisch onderzochte familieleden zijn 23 als lijder opgespoord. Daarnaast zijn 3 overleden lijders bekend (Tabel VI, 1).
- de relatie tussen generatie en opgespoorde lijders is als volgt:
 - In generatie I zijn alle 6 in leven zijnde leden klinisch onderzocht. Onder hen werden 4 als lijder opgespoord;
 - in generatie II werden van de 83 in leven zijnde leden er 71 klinisch onderzocht. Onder hen werden 17 als lijder opgespoord;
 - in generatie III werden van de 206 in leven zijnde leden er 85 klinisch onderzocht. Onder hen werden 2 als lijder opgespoord (Tabel VI, 10);
- het blijkt, dat opgespoorde lijders in alle gevallen kinderen zijn van zekere lijders in een vorige generatie en van genealogisch bewezen, inmiddels overleden, carriers. In generatie II werden onder de 44 in leven zijnde kinderen van lijders en carriers uit generatie I, 40 leden klinisch onderzocht. Onder hen werden 17 lijders opgespoord.
 - In generatie III werden van de 45 in leven zijnde kinderen van zekere lijders uit generatie II er 17 klinisch onderzocht. Onder hen werden 2 als lijder opgespoord (Tabel VI, 11).

Tak 16.08.08	in leven	onderzocht	zekere lijder
1e generatie	3	3	1
2e generatie	12	12	2
3e generatie	23	5	0

Tabel VI, 6: relatie tussen generatie en opgespoorde lijders

Tak 16.08.08	in leven	onderzocht	zekere lijders
2e generatie	5	5	2
3e generatie	8	0	0

Tabel VI, 7: opgespoorde lijders onder kinderen van een genealogisch bewezen, inmiddels overleden, carrier

Tak 16.12.07	in leven	onderzocht	zekere lijder
1e generatie	-	-	-
2e generatie	9	9	4
3e generatie	40	18	2

Tabel VI, 8: relatie tussen generatie en opgespoorde lijders

Tak 16.12.07	in leven	onderzocht	zekere lijder
2e generatie	9	9	4
3e generatie	10	6	2

Tabel VI, 9: opgespoorde lijders onder kinderen van zekere lijder en van genealogisch bewezen, inmiddels overleden carrier

	in leven	onderzocht	zekere lijders
1e generatie	6	6	4(+ 3)
2e generatie	83	71	17
3e generatie	206	85	2

*Tabel VI, 10: relatie tussen generatie en opgespoorde lijders
Takken 16.08.16, 16.08.06, 16.08.08 en 16.12.07*

3. Bepaling van de erfgang

Zoals reeds in de literatuur is aangetoond, is de erfgang autosomaal dominant. Deze opvatting wordt in deze studie bevestigd, zoals uit de stamboom is af te lezen. Het grote aantal overervingen van vader op zoon sluit ook een heterosomale overerving uit.

4. Berekening van de penetrantie van het ziektebeeld

De mate van penetrantie van het ziektebeeld in relatie met de leeftijd, kan worden vastgesteld naar generatie, zonder leeftijdscorrectie (Tabel VI, 11).

	in leven	onderzocht	zekere lijders
2e generatie	44	40	17
3e generatie	45	17	2

Tabel VI, 11: opgespoorde lijders onder kinderen van zekere lijders en van genealogisch bewezen, inmiddels overleden, carriers. Alle 4 takken

In generatie II worden van de 40 onderzochte kinderen van zekere lijders uit generatie I er 17 als lijder opgespoord. Voor een dominant erfelijke aandoening zoals die geldt bij familiair voorkomende glomustumoren, zouden naar verwachting 20 lijders op te sporen zijn (50% van het totaal aantal onderzochte nakomelingen).

In generatie II blijkt het penetrantiepercentage aldus op $17/20 = 85\%$ te liggen.

In generatie III ligt het penetrantiepercentage op $2/8,5 = 24\%$. Hieruit blijkt, dat de penetrantie van het gen voor glomustumoren sterk is gebonden aan de generatie en daarmee aan de leeftijd van de onderzochte personen.

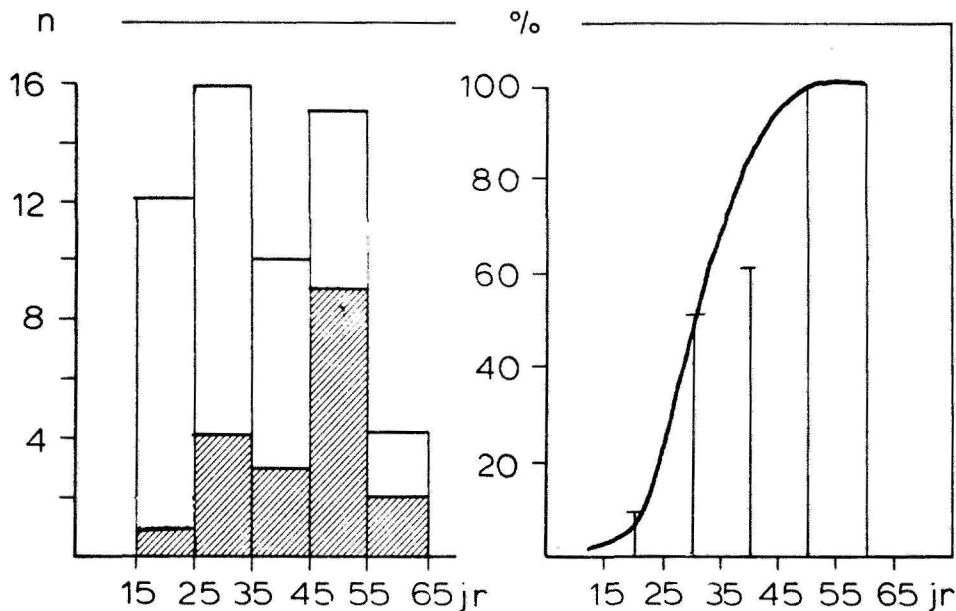
Wordt de penetrantie van het gen voor glomustumoren vastgesteld in relatie met de leeftijd, met leeftijdsklassen in decaden, dan blijkt een oplopend frequentiepercentage van de penetrantie (Tabel VI, 12 en Figuur VI, 1).

groep	onderzochte leden	lijders	frequentiepercentage penetrantie
15-24 jr	12	1	8,5
25-34 jr	16	4	50
35-44 jr	10	3	60
45-54 jr	15	9	100
55-64 jr	4	2	100

Tabel VI, 12: penetrantie van het ziektebeeld "glomustumoren" per leeftijdscategorie

De penetrantie van het gen voor glomustumoren lijkt sterk gebonden te zijn aan de leeftijdsgroepering en verloopt in de leeftijdscategorie vanaf 45 jaar tot 100% (Figuur VI, 2).

Omdat van de meeste patiënten verondersteld moet worden, dat de tumor reeds een aantal jaren aanwezig was, is de conclusie gerechtvaardigd, dat de volledige penetrantie waarschijnlijk reeds vóór het 45e jaar wordt bereikt.



Figuur VI, 1: lijders onder onderzochte kinderen van zekere lijders, per leeftijdscategorie

Figuur VI, 2: penetrantie van het ziektebeeld (in frequentiepercentage), per leeftijdscategorie

Uit de stamboom (Figuur V, 3, 9, 12 en 15, pag. 65-67), is af te lezen, dat 10 personen van wie ook anamnestiche of klinische gegevens ter beschikking waren, een obligate carrier van het gen voor glomustumoren moeten zijn, daar zij zelf evenzo één of meer bewezen lijders als nakomelingen hebben. Voor 6 van hen kon door onderzoek worden vastgesteld, dat zij lijder waren (16.08.16.04, 16.08.16.14, 16.08.16.26, 16.08.06.16, 16.12.07.06 en 16.12.07.12.24).

Van 4 anderen kon anamnestiche worden aangenomen, dat zij evenzo lijder waren (16.08.06.10, 16.08.08, 16.08.08.14 en 16.12.07.12).

Hoewel dit aantal geen definitieve uitspraken over de hoogte van penetrantie toelaat, mag wel geconcludeerd worden, dat hierdoor de opvatting, dat de mate van penetrantie van het ziektebeeld hoog is, verder ondersteund wordt.

Immers op basis van de literatuurgegevens werd reeds gecalculeerd tot een penetrantie van 80 tot 85%. De eerder genoemde resultaten van eigen onderzoek, weergegeven in Figuur VI, 1 en VI, 2 bevestigen, dat de mate van penetrantie afhankelijk is van de leeftijd, zoals ook voor de literatuur werd berekend. Daarnaast echter suggereren ook deze cijfers dat, mogelijk door de nauwkeurigere diagnostische onderzoeksmethoden in deze studie, de hier vastgestelde graad van penetrantie hoger is, dan uit de literatuur berekend werd en mogelijk toch bijna 100% bedraagt in de hogere leeftijdscategoriën.

5. Berekening van de manifestatiegraad van de afzonderlijke localisaties (= specificiteit)

In Tabel VI, 13 is de frequentie van het unilateraal, bilateraal en uni- + bilateraal voorkomen van de afzonderlijke glomustumorlocalisaties weergegeven.

	unilat	p	%	bilat	p	%	één of beide	%
GJTT	13	13/26	50	2	2/26	0,8	15/26	50,8
GVT	5	5/26	20	2	2/26	0,8	7/26	20,8
GCT	9	9/26	34,5	6	6/26	23	15/26	57,5

Tabel VI, 13: manifestatiegraad van de afzonderlijke localisaties van glomustumoren

Eerder beschreven we, dat er geen voorkeurlocalisatie voor links of rechts in dit materiaal bestaat.

Wanneer wij de in Tabel VI, 13 weergegeven resultaten vergelijken met de in Tabel III, 5 vermelde resultaten van de literatuurstudie van het familiair voorkomen (pag. 00) blijkt, dat er zeer grote verschillen in frequenties worden opgegeven.

De groep glomus caroticumtumoren lijkt in de literatuur overmatig vertegenwoordigd door een onvoldoende gedetecteerd zijn van de andere localisaties.

Immers de frequenties van glomus vasaletumoren is in onze studie 3 maal zo hoog en van glomus jugulotympanicumtumoren 2 maal zo hoog.

In deze context is het opmerkelijk, dat ook in onze studie de frequenties van de afzonderlijke tumorlocalisaties per tak zo sterk verschillen (Tabel V, 6). Immers in tak 16.08.16 is de glomus jugularetumor relatief frequent aanwezig. In tak 16.08.06 en 16.08.08 is geen duidelijke afwijking van de verwachting, terwijl in tak 16.12.07 de glomus caroticumtumor frequenter is vertegenwoordigd. Significantie is echter niet aan te tonen.

6. Geslachtsverdeling

Zoals in Tabel V, 1 is weergegeven, is de sexratio M:V = 20:6. De geslachtsverhouding onder de onderzochte familieleden is M:V = 86:76. De geslachtsverhouding onder de nakomelingen van klinisch dan wel genealogisch bewezen lijders, afhankelijk van het geslacht van de ouder is als volgt:

De man-vrouwverhouding onder de nakomelingen van mannelijke lijders bedraagt 26:27 (N = 53).

De man-vrouwverhouding onder de nakomelingen van vrouwelijke lijders is 9:4 (N = 13).

De sexratio van de in de familie onderzochte 162 personen en van de nakomelingen van mannelijke lijders, is conform de verwachting: De sexratio onder de nakomelingen van vrouwelijke lijders wijkt niet significant af van de verwachting.

De sexratio onder de lijders in volledig onderzochte gezinnen, die tevens nakomelingen zijn van een bewezen mannelijke lijder is M:V = 8:3 (N = 11).

Onder de nakomelingen van bewezen vrouwelijke lijders worden geen lijders aangetroffen. De sexratio onder de 26 beschreven lijders is M:V = 20:6 = 10:3, hetgeen nauwelijks verschilt van de sexratio van betrokken nakomelingen van mannelijke lijders.

7 Merkgenenstudie

Uit de merkgenen, die onderzocht zijn, met name Erytrocyten Antigenen, Erytrocyten Enzymen en Serum Eiwitten, is er slechts een beperkt aantal voldoende informatief geweest voor de berekening van een lod-score.

Als deze lod-score lager is dan -2 , betekent dit, dat er voor het betrokken merkgen en het ziektebeeld geen koppeling is bij een bepaald recombinatie-percentage. Dergelijke negatieve uitkomsten zijn dus belangrijk om te constateren, dat het ziektebeeld niet dichtbij de betrokken merker ligt. Omgekeerd is een lod-score van $+3$ of hoger een statisch significante aanwijzing, dat bij het desbetreffende recombinatie-percentage gemeenschappelijke overerving bestaat en dat de afstand door dit percentage wordt aangegeven.

De verkregen gegevens (Tabel VI, 14) laten zien, dat voor de merkers, die informatie gaven, geen sprake is van absolute koppeling (recombinatie-percentage 0), behoudens voor Lu. Ook bij 5% recombinatie is uitsluiting te constateren voor Rhesus, Ak, GPT, GLO, Gc en Km. Voor enkele merkgenen zou met iets meer informatie ook 10% recombinant uitsluiting geven.

De enige positieve informatie is die, betreffende Lutheran (Lu) en verder onderzoek zou gewenst zijn. Deze locus heeft een middelmatige koppeling (6-22%) met secretor.

Bij verder onderzoek zou dan ook dit merkgen erin betrokken dienen te worden.

Een zwakker positieve uitkomst is die met Zure Fosfatase (AcP), gelegen op chromosoom 2. Daarvoor zijn helaas geen andere gemakkelijk beschikbare merkers aan te geven.

Alles bijeen heeft het koppelingsonderzoek nog weinig resultaten geboekt, maar is voortgezette studie aan te bevelen.

Zou men een goede, liefst nauwe koppeling vinden, dan is daarmee de mogelijkheid geboden een vroege diagnose te ontwikkelen.

Recombinatie %:	0	5	10	20	30	40
ABO		-.093	.298	.447	.317	.107
MNS		-.721	-.444	-.194	-.076	-.018
Rhesus		-3.070	-1.753	-.652	-.208	-.039
Lu	.903	.814	.720	.517	.298	.094
AcP		.093	.276	.323	.222	.076
Ak		-2.257	-1.055	-.259	-.005	.023
GPT		-2.163	-1.331	-.582	-.227	-.053
GLO		-.721	-.444	-.194	-.076	-.018
Pi		-2.163	-1.331	-.582	-.227	-.053
Hp		-1.371	-.651	-.130	.008	.012
Gc		-2.884	-1.775	-.776	-.303	-.071
C3		-1.442	-.887	-.388	-.151	-.035
Km		-2.164	-1.331	-.582	-.227	-.053

Tabel VI, 14: Recombinatie-percentages merkgenenonderzoek

VII Discussie en conclusies

Voorheen is nimmer een zo grote familie systematisch onderzocht op het voorkomen van glomustumoren. Het aantal generaties waarover de aanleg van dit ziektebeeld in de loop van de laatste 2 eeuwen in deze familie aantoonbaar is doorgegeven bedraagt 6.

Aldus kon de autosomaal dominante erfgang onomstotelijk worden bevestigd, ook omdat een heterosomale erfgang uitgesloten geacht kon worden vanwege het grote aantal overervingen van het ziektebeeld van vader op zoon.

De literatuurstudie leverde waardevolle gegevens op.

Bij het verwerken van deze gegevens kon worden vastgesteld, dat de mate van penetrantie van het ziektebeeld in de tweede generatie niet significant afwijkt van 100%. In de derde generatie kon niet tot 100% penetrantie worden besloten, doch werd een penetrantiepercentage van ongeveer 60 aangetroffen. Het is opmerkelijk, dat in de genoemde literatuurstudie, waaruit met name 8 families geselecteerd werden, een toename van de mate van penetrantie van het ziektebeeld der familiale glomustumoren te berekenen valt bij de tweede generatie ten opzichte van de derde generatie. Afgezien van het feit, dat er op zichzelf al een verschil in leeftijdsopbouw van beide generaties bestaat op het moment van onderzoek, kon uit het overzicht van de literatuurgegevens niet op statistische gronden worden afgeleid, dat de kans op het manifest worden van het ziektebeeld met de leeftijd toeneemt.

In ons eigen studiemateriaal is het mogelijk geworden een berekening te maken van het aantal lijders onder de kinderen van zekere lijders en van genealogisch bewezen, inmiddels overleden, carriers (Tabel VI, 11). Het percentage lijders in de tweede generatie en in de derde generatie verschilt significant ($0,01 < p < 0,05$). Dit verschil in penetrantie tussen beide generaties kan worden toegeschreven aan de leeftijd.

Voor de tweede generatie zien we 17 lijders, terwijl er bij 100% penetrantie 20 werden verwacht. De uitkomst van de χ^2 -toets is niet significant (0,45). Dit betekent, dat we voor wat de tweede generatie betreft het model van 100% penetrantie niet hoeven te verwerpen. In de derde generatie zien we 2 lijders, waar er 8,5 verwacht werden. De uitkomst van de χ^2 -toets is significant (4,97). Dat wil zeggen, dat we hier het model penetrantie = 100% mogen verwerpen. Met behulp van binominaal-tabellen kan een penetrantiepercentage in de derde generatie van maximaal 63% worden vastgesteld. Vergelijken we dit percentage met de percentages, die in Tabel VI, 12 in de laatste kolom zijn aangegeven, dan zien we dat de hier voor de derde generatie berekende penetrantiepercentages goed verenigbaar lijken met de percentages in de leeftijdsklassen onder de 45 jaar. De leden van de derde generatie vallen zonder enige twijfel in deze leeftijdsklasse, zodat beweerd mag worden, dat de penetrantie in de derde generatie weliswaar geen 100% is, maar wel in overeenkomst lijkt te zijn met het percentage dat we op relatief lage leeftijd mogen verwachten, conform de literatuur.

Aldus vinden we voor de tweede generatie een penetrantie van nagenoeg 100%.

In Tabel VI, 12 is te zien, dat het percentage penetrantie toeneemt met de leeftijd. Brengen we de opgespoorde lijders onder in 2 leeftijdsklassen cq. 15-34 jaar (28 onderzocht, 5 lijders. Dit betekent 36% penetrantie) en 35-64 jaar (29 onderzocht, 14 lijders. Dit betekent 97% penetrantie), dan ligt de kans dat de getoetste χ^2 -waarde (4,64) op grond van toeval bereikt wordt tussen 2,5 en 5%, zodat het hier om een significant verschil gaat.

Het leeftijdsverschil mag dus als significant gelden.

Mede door deze studie mag bewezen worden geacht, dat het familiair voorkomen van glomustumoren een erfelijk ziektebeeld is, dat berust op de aanwezigheid van één allel. Dit allel is verantwoordelijk voor de klinische manifestatie van het ziektebeeld als zodanig en van de

afzonderlijke tumorlocalisaties. Noch in de literatuur, noch in het eigen studiemateriaal kon overtuigend worden aangetoond, dat de verschillen in manifestatiegraad van de afzonderlijke localisaties significant zijn.

Opmerkelijk is, dat het ziektebeeld in deze familie zoveel vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen (M:V = 20:6, $p < 0,01$). Dit, terwijl de sexratio onder de onderzochte familieleden (M:V = 86:76; $p > 0,40$) en onder de nakomelingen van bewezen lijders (M:V = 35:31; $p > 0,30$) feitelijk niet verstoord is (de p-waarden zijn gebaseerd op χ^2 bij aanwezigheid van M:V = 1:1). In de literatuur werd door Herrmann (1977) gesuggereerd, dat de penetrantie van het ziektebeeld lager zou zijn onder kinderen van vrouwelijke lijders, dan onder kinderen van mannelijke lijders. Zowel in ons eigen studiemateriaal als bij onderzoek van de literatuur van 8 volledig onderzochte families blijkt, dat het aantal mannelijke lijders met lijders onder hun kinderen aanzienlijk groter is dan het aantal vrouwelijke lijders met lijders onder hun kinderen.

Dientengevolge hebben de penetrantieberekeningen van het ziektebeeld in de literatuur als in de door ons bestudeerde familie feitelijk en met name betrekking op het nakomelingschap van mannelijke lijders. Immers de gegevens laten vanwege het geringe aantal noch voor de literatuur noch voor onze eigen gegevens conclusies toe over de mate van penetrantie van het ziektebeeld bij nakomelingen van vrouwelijke lijders.

De sexratio onder bewezen lijders met het familiair voorkomen in de literatuur van glomustumoren bedraagt M:V = 83:77 (Tabel III, 1). We kunnen daarom geen verklaring geven, dat wij zowel in de literatuur als in onze eigen studie onder de aangedane ouders met lijders onder hun nakomelingen zoveel meer aangedane vaders dan moeders vinden.

Herrmann (1977) stelt, dat onder nakomelingen van vrouwelijke lijders significant minder lijders zouden voorkomen. Feitelijk stelt hij dat er significant minder moeders met betrokken nakomelingen in de literatuur aangetroffen zijn dan op basis van de sexratio verwacht had mogen worden.

Hoewel de gegevens in de literatuur en in eigen studie over de penetrantie van het ziektebeeld onder nakomelingen van vrouwen onvoldoende vastgesteld kan worden, is het door Herrmann vastgestelde significante tekort wel een aanwijzing om rekening te houden met de mogelijkheid, dat de penetrantie van het ziektebeeld onder nakomelingen van vrouwelijke lijders weleens anders c.q. lager zou kunnen zijn, dan dat, wat geldt voor het nakomelingschap van mannelijke lijders.

Uit de overlijdersdata is ons niet gebleken, dat onder de kindersterfte een hogere mortaliteit was onder vrouwen dan onder mannen.

Wanneer men de verhouding van de afzonderlijk opgespoorde localisaties in deze studie met die van de literatuur vergelijkt, moet men concluderen, dat inderdaad de moeilijk detecteerbare localisaties in de literatuur vaker gemist zijn.

Het is zeer wel mogelijk, dat de glomus vageletumor vaker ten onrechte voor een glomus caroticumtumor is gehouden. Ook op grond van deze gegevens is het niet verbazend, dat in deze studie een hogere graad van penetrantie gevonden wordt dan op grond van deze gegevens is het niet verbazend, dat in deze studie een hogere graad van penetrantie gevonden wordt dan op grond van de literatuurgegevens door ons beschreven kon worden.

Hoewel in de literatuur frequent wordt beschreven dat glomus jugularetumoren en glomus vageletumoren frequenter bij vrouwen voorkomen, kan in ons eigen studiemateriaal niet overtuigend worden aangetoond, dat onder de afzonderlijke localisaties van glomustumoren aan het hoofd-halsgebied significante verschillen zouden bestaan in voorkomen bij beide geslachten.

Het biologische gedrag van glomustumoren kenmerkt zich in het algemeen door een langzame groei. In sommige gevallen is er echter sprake van een snelle groei en van een infiltratieve groeiwijze. Sommige auteurs schrijven deze lokaal infiltratieve groei toe aan de groeieigenschappen van de tumor zelf, anderen menen, dat de schijnbare infiltratieve groeiwijze moet worden teruggevoerd op ingroei langs anatomische wegen en de daarbij tevens optredende druknecrose, vooral ter plaatse van de schedelbasis. Aan de hals worden de anatomische structuren zoals bloedvaten en zenuwen niet geïnfilteerd, doch kunnen afwijkingen zoals lokale vaatvernauwing of zenuwfunctieuitval het gevolg zijn van directe druk door de hen omgevende tumor.

De mogelijkheid van metastasering van een glomustumor moet overigens als bewijs van potentiële maligne degeneratie geaccepteerd worden. Er kan geen verklaring gegeven worden voor het feit, dat bij bestudering van de literatuur over familiair voorkomende glomustumoren de suggestie gewekt wordt, dat de kans op maligne ontaarding bij deze groep geringer zou zijn dan bij de groep der niet-familiair voorkomende glomustumoren.

Hoewel de symptomatologie en klinische verschijningsvorm van niet-familiaire en familiaire glomustumoren niet verschilt, is het te meer opmerkelijk, dat glomustumoren als herkend erfelijk ziektebeeld zoveel meer frequent multifocaal voorkomen dan de niet-familiaire glomustumoren. In onze eigen studie bleek, dat onder de 26 opgespoorde lijdende glomustumoren bij 13 van hen multifocaal voorkwam. De genetische invloed op de manifestatiegraad van de familiair voorkomende glomustumoren is wellicht de verklaring voor dit klinische verschijnsel, bij individuele lijdende.

De hoge kans op het multifocaal voorkomen van familiaire glomustumoren verwijst naar diagnostische adviezen op het terrein van fysische diagnostiek, bilaterale carotisangiografie en een langdurige follow-up.

Uit een vergelijkende literatuurstudie naar het voorkomen van glomustumoren, wordt geconcludeerd, dat de familiaire vorm slechts een beperkt percentage van het totaal aantal in de literatuur beschreven glomustumoren vormt. Hieruit kunnen echter geen conclusies getrokken worden ten aanzien van de frequentie van het solitair voorkomen van glomustumoren. Het werkelijke percentage van familiair voorkomende glomustumoren is mogelijk hoger, wanneer systematisch onderzoek van de naaste familieleden van de lijder zal geschieden. In ieder geval verdient het aanbeveling bij een ieder, die blijkt te lijden aan een glomustumor, navraag te doen naar de ouders, broers en zussen en hen een KNO-heelkundig onderzoek te laten ondergaan. Wanneer men te maken heeft met de propositus van de erfelijke vorm van dit ziektebeeld, dan mag men op grond van de uitkomsten van deze studie verwachten, dat de penetrantie van het ziektebeeld bij de ouder, die de genetische aanleg heeft doorgegeven, eveneens volledig (100%) is geworden, en dat deze ouder evenzo als lijder gedetecteerd zal worden.

Door deze studie is nog eens duidelijk bevestigd, dat veel waarde moet worden toegekend aan de angioscintigrafie als niet-invasieve onderzoeksmethode, vooral voor het opsporen van glomustumoren bij grote aantallen mensen.

Door Ruys (1978) is deze onderzoeksmethode voor een dergelijke screening bij een deel van de in dit proefschrift beschreven familie reeds gepubliceerd.

Na angioscintigrafisch onderzoek van 134 leden van deze familie, werd bij 26 van hen verdenking gevonden op het bestaan van een glomustumor. Tak 16.12.07 werd niet angioscintigrafisch onderzocht.

Door middel van carotisangiografie werd nadien het bestaan van de tumor bij 17 van deze patiënten bevestigd. Bij 9 patiënten werd op het carotisangiogram geen tumor gevonden en was er dus sprake van een vals-positieve uitslag.

Door de geringe resolutie van dit onderzoek bestaat ook de kans dat, ondanks een negatief angioscintigram toch een tumor aanwezig is, die niet gedetecteerd kan worden. Een goede illustratie van een dergelijke vals-negatieve bevinding is, dat tijdens het onderzoek van deze familie bij 4 leden op het carotisangiogram meer tumoren werden gevonden dan op grond van het angioscintigram kon worden vermoed.

Het geringe oplossend vermogen van het angioscintigram is hiervoor verantwoordelijk en dit betekent dan ook, dat bij een dergelijk screeningsonderzoek de mogelijkheid aanwezig blijft, dat een aantal lijders of een aantal localisaties over het hoofd zal worden gezien.

In deze familie zou dit invloed kunnen hebben op het aantal aangetoonde lijders. Hoewel een correctie voor het aantal mogelijk "gemiste" tumoren in principe uitgevoerd zou kunnen worden, is uiteindelijk besloten dit niet te doen, vanwege het arbitraire karakter van een dergelijke correctie.

Immers de tumor moet een bepaalde grootte hebben bereikt, om angioscintigrafisch zichtbaar te zijn en het aantonen van kleine tumoren is, ook met carotisangiografie, slechts in beperkte mate mogelijk.

Aangezien hierdoor een betrouwbare berekening van het aantal gemiste glomustumoren niet mogelijk is, en dit bovendien hooguit invloed zal hebben op het berekende penetrantiepercentage beneden de 45 jaar, heeft deze correctie niet plaatsgevonden.

Het lijkt echter waarschijnlijk, dat de berekende 100% penetrantie op jongere leeftijd wordt bereikt dan door de berekeningen is aangegeven.

De hoge mate van penetrantie van deze tumor en de overwegingen, die ten aanzien van de in te stellen behandeling moeten gelden, maakt een periodieke herhaling van het angioscintigrafisch onderzoek bij de nakomelingen van de aangetoonde lijders zeer wenselijk.

Een termijn van 5 jaar lijkt, gezien de lage groeisnelheid van de tumor, redelijk.

Slechts bij het vinden van angioscintigrafische verdenking op het bestaan van een glomustumor, zal een carotisangiogram gemaakt moeten worden en wegens de grote kans op multifocaal voorkomen van deze familiale vorm, zal dit onderzoek altijd dubbelzijdig moeten worden uitgevoerd.

Het voorkomen van deze tumor over 6 generaties, zonder aantoonbare mortaliteit door de tumor op jonge leeftijd, doet vermoeden dat het gedrag van de tumor in opeenvolgende generaties niet verandert. Er is onvoldoende reden om aan te nemen, dat de tumor zich op steeds jongere leeftijd zou manifesteren of dat er sprake zou zijn van een verandering in biologisch gedrag. Metastasering is slechts bij één van de patiënten waargenomen (16.08.16.26.03). De vraag, of het biologisch gedrag van deze familiale tumor afwijkt van het gedrag van niet-familiair voorkomende glomustumoren kan niet met zekerheid beantwoord worden. Het antwoord lijkt ontkennend.

De resultaten van dit familieonderzoek laten bijgevolg geen nieuwe conclusies toe, die op zinnige wijze kunnen bijdragen aan de discussie, die nog steeds omtrent de meest wenselijke aard en het optimale tijdstip van behandeling worden gevoerd. Dit klemt bij de familiale vorm van glomustumoren temeer, omdat het in 50% der gevallen om meervoudig voorkomende tumoren gaat, die een uitgebreide behandeling noodzakelijk kunnen maken.

Vooralsnog lijkt er weinig gegronde reden te zijn bij de familiale glomustumor van de gebruikelijke behandelingsindicaties af te wijken. Voor tumoren van het glomus caroticum, van het glomus vagale en glomus tympanicum betekent dit, dat primair de chirurgische therapie in aanmerking komt. Zeker als deze tumoren nog beperkt van afmetingen zijn, is chirurgische behandeling zonder veel risico en met een goede kans op radicale verwijdering mogelijk.

Slechts bij multipel voorkomende tumoren zullen de gevolgen van de operatieve behandeling

cq. de mogelijke postoperatieve uitval van zenuwen bij de indicatie voor verwijdering ervan goed gewogen moeten worden.

Bij multipiele unilaterale tumoren zijn de gevolgen minder ernstig dan bij bilaterale tumoren en zal dus eerder tot chirurgische behandeling worden overgegaan. Bij uitgebreide glomus vagale en bij glomus jugulotympanicumtumoren, waarbij reeds aanzienlijke destructie en mogelijk intracraniele groei is opgetreden, biedt radiotherapie goede mogelijkheden voor behandeling (Van Baars, 1975, Cole, 1979).

In de meeste gevallen kan hiermee aanzienlijke tumorreductie of groeistilstand worden bewerk en slechts zelden wordt progressie van het beeld waargenomen.

De chirurgische therapie heeft een aanzienlijke morbiditeit en operatieve mortaliteit met weinig zekerheid omtrent de radicaliteit.

Hoewel uit recentere literatuurgegevens (Fish, 1979) blijkt, dat het operatierisico, in goede handen, tot een minimum kan worden gereduceerd, betekent dit, dat niettemin door velen ten aanzien van de chirurgische behandeling van juist deze tumoren een uiterst terughoudende houding wordt aangenomen.

Een definitief oordeel over het effect van radiotherapie op lange termijn is moeilijk te geven, immers de follow-up strekt zich tot op heden nauwelijks langer uit dan 5 tot 10 jaar. Dit geldt echter evenzeer voor de chirurgische behandeling. Juist na chirurgische behandeling worden nogal eens snel groeiende recidieven waargenomen en de vraag is, of er geen sprake kan zijn van een toename van de agressiviteit van de tumor onder invloed van operatie.

De beoordeling van de embolisatietherapie, die pas sinds enige jaren in beperkte mate bij glomustumoren is toegepast, is nog niet mogelijk. De door embolisatie optredende reductie van het vaatbed zal tumorverkleining tot gevolg hebben en hoewel nog te bezien, zou het effect weleens gedurende lange tijd kunnen aanhouden.

Het in de regel goedaardige klinische verloop van deze tumoren tegenover de onmiskenbare risico's van iedere vorm van therapie, maken, dat goede adviezen hieromtrent slechts in nauw overleg met de betrokkenen kunnen worden gegeven.

Daarbij zullen de leeftijd, de localisatie, de uitbreiding en de progressie van de tumoren in de overweging betrokken moeten worden.

Een goede keuze zal het meest optimaal gemaakt kunnen worden in centra, waar alle therapeutische mogelijkheden aanwezig zijn, hiermee ervaring is verkregen en aldus in teamverband over de meest wenselijke therapie kan worden besloten.

In dit proefschrift worden de resultaten van een studie van de hereditaire vorm van glomustumoren vermeld. Bij een voor de literatuur unieke familie werd getracht meer kennis te verkrijgen over de hereditaire aspecten, klinische manifestaties en het natuurlijke beloop van de ziekte.

In hoofdstuk I wordt een algemene beschrijving gegeven van glomusweefsel en glomustumoren met aandacht voor historie, nomenclatuur, topografie en histologie, alsmede ook voor de fysiologische eigenschappen van glomusweefsel en glomustumoren.

In hoofdstuk II worden de verschillende localisaties van het hoofd-halsgebied, waar glomustumoren kunnen voorkomen, besproken. Hierbij wordt een beschrijving gegeven van de afzonderlijke ziektebeelden en worden de verschillende onderzoeksmethoden besproken. Een overzicht wordt gegeven van de behandelingsmodaliteiten.

In hoofdstuk III wordt een kritische studie vermeld van de tot heden verschenen publicaties betreffende het familiair voorkomen van glomustumoren en wordt de hieruit verkregen informatie geanalyseerd. Van 8 families werd de bestudering en de beschrijving voldoende gedetailleerd geacht en betrof het voldoende grote families, dat deze gegevens benut konden worden voor de berekening van de penetrantie van het ziektebeeld en van de manifestatie van de ziektekenmerken.

In hoofdstuk IV wordt de methode van het klinische onderzoek besproken. Deze bestond uit een algemeen keel- neus- en oorheelkundig onderzoek, neurologisch onderzoek van de hersenzenuwen, gehooronderzoek, dynamische angioscintigrafie en skeletscintigrafie. Indien verdenking rees op het voorkomen van glomustumoren, werd doorgaans aanvullend dubbelzijdige angiografie van de arteria carotis, inclusief subtractietechniek, uitgevoerd. Evenzo werd dan röntgenonderzoek van de rotsbeenderen en schedelbasis en een onderzoek naar afbraakprodukten van catecholaminen in de urine verricht.

Bij alle onderzochte familieleden van de familietakken 16.08.06, 16.08.08 en 16.08.16, werd voorts een bloedonderzoek uitgevoerd voor het bepalen van merkgenen, met het oogmerk het gen voor glomustumoren te kunnen localiseren.

Om de afzonderlijke familieleden te kunnen benoemen, zonder gebruik te maken van hun persoonsgegevens, is een methode van codering benut, waarbij onder meer de familierelatie van ieder lid in de stamboom ten opzichte van de stamvader is af te lezen.

In hoofdstuk V wordt een beschrijving gegeven van de resultaten van het klinisch onderzoek. Van de 295 personen tellende familie werden 162 leden onderzocht. Als leeftijdsgrens werd 15 jaar aangenomen. Van hen werden 26 als lijder opgespoord, onder wie 3 overleden lijders bekend waren, 10 reeds als lijder waren geregistreerd en 13 voorheen onbekend waren als lijder. Een beschrijving van de klinische symptomen en resultaten van de verschillende diagnostische onderzoeksmethoden bij de lijders wordt gegeven.

In hoofdstuk VI worden de resultaten van het familie-onderzoek behandeld. Speciale aandacht wordt hierbij besteed aan de plaats waar de lijders in de stamboom worden aangetroffen. Het aantal generaties waarover de aanleg van dit ziektebeeld in de loop van de laatste 2 eeuwen is doorgegeven bedraagt 6.

De autosomaal dominante erfgang kan op grond van de bevindingen worden bevestigd.

Berekend wordt, dat de penetrantie van het ziektebeeld afhankelijk is van, cq. toeneemt met de leeftijd, en wel ongeveer 60% bedraagt voor de jongere leeftijdscategorie (3e generatie). Voor de oudere leeftijdscategorie van personen boven de 35 jaar (2e generatie) mag waarschijnlijk worden geacht, dat reeds vóór het 45e levensjaar de volledige penetrantie wordt bereikt.

Mede door deze studie mag bewezen worden geacht, dat het familiäre voorkomen van glomustumoren een erfelijk ziektebeeld is, dat berust op de aanwezigheid van één allel. Dit allel is verantwoordelijk voor de klinische manifestatie van het ziektebeeld als zodanig en van de afzonderlijke tumorlocalisaties.

In de discussie worden tenslotte de conclusies, die getrokken konden worden uit de bestudering van de in de literatuur en in het eigen studiemateriaal voorkomende gevallen van familiäre glomustumoren in verkorte vorm weergegeven.

Summary

In the foregoing thesis the outcome of researches made into the hereditary form of glomus tumours are recorded. An attempt to acquire more knowledge concerning hereditary aspects, clinical manifestations and natural course of the disease has been made in the case of a family unique for medical literature.

In chapter I a general description is given of glomus tissue and of glomus tumours with attention to history, nomenclature, topography and histology, as well as to the physiological qualities of glomus tissue and glomus tumours.

In chapter II are discussed the various localities of the head- and neck region, where glomus tumours may be found. An attending description of the separate syndromes is given and the various methods of investigation are discussed. Then follows a survey of the variations in treatment.

In chapter III a critical study of the publications that have appeared up till now concerning the familiar occurrence of glomus tumours is mentioned and the information obtained from it is analysed. Eight families were examined and described and this was thought sufficiently detailed and pertained to sufficiently large families for the data to be used in calculating the penetration of the clinical picture and the manifestation of the characteristics of the disease. In chapter IV the method of the clinical research is discussed. It has consisted of a general surgical examination of throat, nose and ear, neurologic investigation of the brain nerves, investigation of the auditory organs, dynamic angioscintigraphy and skeleton scintigraphy. If suspicion arose concerning the presence of glomous tumours, generally speaking a complementary two-sided angiography of the arteria carotis, inclusive of subtraction technics, was carried out. In the same way a röntgen-investigation of the petrous bones and cranial base and an investigation into the metabolic products of catecholamines in the urine was performed.

Moreover, with all the members of the family examined, belonging to the family-branches 16.08.06, 16.08.08 and 16.08.16, an analysis of the blood was carried out in order to identify marking genes, so as to be able to localize the gene for glomus tumours.

To be able to nominate the separate members of the family, without making use of their personal data, a method of encoding has been used, enabling us to read off among other things the family relation of each member in the genealogical family tree in connection with the ancestor.

In chapter V a description of the results of the clinical investigation is given. Of the 295 persons belonging to the family 162 were examined.

The minimum age was 15 years. Of them 26 were found to suffer from the disease, among whom 3 deceased patients were known, 10 had already been registered as patients and 13 were not known to suffer from the disease before. A description of the clinical symptoms and results of the various diagnostic investigation methods of the patients is given.

In chapter VI the results of the family investigation are considered. Special attention is paid in this case to the place where the patients are found in the family-tree. The number of generations in which the tendency of this syndrome has been passed on in the course of the last 2 centuries amounts to 6.

The autosomal dominant inheritance could be affirmed on the ground of the findings.

It is calculated that the penetration of the clinical picture depends on, *cq.* increases together with age, that is to say amounts to approximately 60% for the younger age-category (3rd generation). For the older age - category of persons over 35 years (2nd generation), it is probable that the full penetrantation is reached with these people already before the 45th year of their lives.

This study may therefore be considered as an additional proof that the familiar occurrence of glomus tumours is a hereditary clinical picture, based on the presence of one allele. This allele is responsible for the clinical manifestation of the syndrome as such and for the separate tumour localizations.

In the discussion the conclusions that could be drawn from studying the cases of familiar glomus tumours occurring in medical literature and in my own reading-matter are represented in an abbreviated form.

Literatuur

- Adlington, P. & Woodhouse, M. (1972) - Ultrastructure of chemodectoma of the larynx
Journal O.L 1219
- Akkary, S. (1964) - Malignant carotid body tumor in the neck of a newborn infant.
Arch. Dis. Childh 39, 194
- Alavi, A., Devenny, J., Arendale, J. & Zimmerman, R. (1976) - Radionuclide angiography in evaluation of chemodectomas of the jugulare glomus. Radiology, 121, 673
- Alford, B. & Guilford, F. (1962) - A comprehensive study of tumors of the glomus jugulare.
Laryngoscope 72, 765
- Alford, B. (1977) - Open letter from the editor. Arch. Otolaryngol 103, 310
- Arias-Stella, J. (1969) - Human carotid bodies at high altitude. Am Journal Pathol 55, 82
- Arias-Stella, J. (1976) - Chronic hypoxia and chemodectomas in bovines at high altitude.
Arch Pathol. Lab Med 100, 636
- Ask-Upmark, E. (1935) - The carotid sinus and the cerebral circulation.
Acta psych. et neurol. supp 6, 1
- Baars, F. van, Dohmen, J., van den Broek, P. & Kazem, I. (1975) - Glomustumoren.
Ned.T. Geneesk. 119(47), 1839
- Baars, F. van, Cremers, C., van den Broek, P. & Mulder, P. (1978) - Onderzoek naar het familiair voorkomen van glomustumoren; klinisch onderzoek, genealogie en erfelijkheid.
Ned.T. Geneesk., 122(38), 1432
- Bartels, J. (1949) - De tumoren van het glomus jugulare. Proefschrift Groningen
- Becker, A.E. (1966) - The glomera in the region of the heart and great vessels
Academisch Proefschrift Amsterdam
- Berdal, P., Braaten, M., Capellen Jr, Chr., Mylius, E. & Waalas, O. (1962) - Noradrenaline-adrenaline producing nonchromafine paraganglioma. Acta.Med.Scand. 172, 249
- Berg, B., Björklund, A., Grimelius, L., Ingemansson, S., Larsson, L., Stenram, U. & Akerman, M. (1976) - A new pattern of multiple endocrine adenomatosis. Acta.Ned Scand.200(4), 321
- Bergeron, R. & Pinto, R. (1977) - Role of computerised tomography in the diagnosis of acoustic neurinomas. Arch.Otolaryngol 103, 314
- Bickerstaff, E. & Howell, J. (1953) - The neurological importance of tumors of the glomus jugulare.
Brain 76, 576
- Boon, C.M. (1976) - Twee families met glomustumoren. Ned.T. Geneesk. 120, nr. 12, 505
- Boyd, J.D. (1937) - The development of the human carotid body.
Contr.Embryol.Carneg Instn. 26, 3
- Bradley, W. & Maxwell, J. (1954) - Neoplasms of the middle ear and mastoid. Laryngoscope, 64, 533
- Brown, J. (1967) - Glomus jugulare tumors, methods and difficulties of diagnosis and surgical treatment. Laryngoscope 77, 26
- Buckingham, R., Aimi, K. & Perrelli, S. (1959) - Multicentric origin of glomus jugulare tumors.
Arch Otol. 70, 104
- Busby, D. & Hepp, V. (1974) - Glomus tympanicum tumor in infancy. Arch Otolaryngol. 99, 377
- McCabe, B. & Fletscher, M. (1969) - Selection of therapy of the glomus jugulare tumors
Arch Otolaryngol. 89, 156
- Capps, F.C. (1958) - Chemodectoma of the tumor of the glomus jugulare and tympanic bodies.
Arch Otolaryngol. (Chigago) 67, 556
- Carney, J. (1977) - The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. M.Engl J.Med. 296, 1517
- Carney, J. (1977) - The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functioning extra adrenal paraganglioma and pulm. condroma. Cancer, 43, 374
- De Castro, F. (1951) - Sur la structure de la synapse dans les chemorecepteurs: leur mechanisme d'excitation et rôle dans la circulation sanguine locale. Acta Physiolog.Scand. 22, 14
- Chase, W. H. (1933) - Familial and bilateral tumours of the carotid body.
Journal of Pathol and Bacteriol. 36, 1
- Chedid, A. & Jao, W. (1974) - Hereditary Tumors of the Carotid Bodies and chronic obstructive pulmonary disease. Cancer, 33, 1635

- Cole, J (1977) - Glomus jugulare tumors Laryngoscope, 87, 1244
- Cole, J (1979) - Radiation of glomus jugulare tumors of the temporal bone, Laryngoscope, 89, 1623
- Le Compte, P (1948) - Tumors of the carotid body Am J Pathol 24, 305
- Le Compte, P (1951) - Tumors of the carotid body and related structures
Armed Forces Institute of Pathol 16, 1
- Conley, J J (1956) - Multiple paragangliomas in the head and neck Ann of otolaryngol 65, 356
- Conley, J (1963) - The management of carotid body tumors Surg Gynaecol and obstetrics 117, 722
- Conley, J (1965) - The carotid body tumor Arch Otolaryngol 81, 187
- Cook, P L (1977) - Bilateral chemodectomas in the neck Journal Lar Otol 91(7), 611
- Dallachy, R & Simpson, I (1960) - Chemoreceptor tumors in the neck, arising away from the carotid body J Laryngol 74, 217
- Desai, M & Patell, C (1961) - Heredo-familial carotid body tumors Clinic Radiol 12, 214
- Dibble, Ph (1963) - Metachronous chemodectomata Laryngoscope, 73, 1644
- Druck, N, Spector, G, Ciralsky, R & Ogura, J (1976) - Malignant glomus vagale
Arch Otolaryngol 102, 634
- Duke, W, Boshell, B, Soteres, P & Carr, J (1964) - A norepinefrine secreting glomus jugulare tumor, presenting as a pheochromocytoma Ann Int Med 60, 1040
- Edwards, C, Healh, D, Harris, P, Castillo, J, Kruger, M & Arias-Stella, J (1970) - The carotid body in animals at high altitude J Pathol 104, 231
- Elders, R A R (1962) - Paraganglioma Academisch Proefschrift Groningen
- Engström, H & Hamberger, C (1957) - Bilateral tumor of the carotid body
Arch Otolaryngol 48, 390
- Farrior, J Hyams, V, Benke, R & Brown Farrior, J (1980) - Carcinoid Apudoma arising in a glomus jugulare tumor, The Laryngoscope 90, 110
- Fernandez, B, Hernandez, F & Staley, Ch (1975) - Chemodectoma of the nervus vagus
Cancer, 35, 263
- Fisch, U (1978) - Infratemporal fossa approach of tumors of the temporal bone and base of the skull
J of laryngol and otol, 949
- Fisch, U (1979) - Infratemporal fossa approach of tumors of the temporal bone and base of the skull
Arch Otolaryngol 105, 99
- Fuller, A (1967) - Chemodectomas of the glomus jugulare Laryngoscope, 77, 218
- Gejrot, T & Hamberger, C (1964) - A contribution to the diagnosis of glomus jugulare tumors
The Laryngoscope, 75, 1029
- Gerlings, P (1970) - The histopathology of the temporal bone in tumors of the glomus jugulare
Practica Otorhinolaryngol 32, 164
- Gerlings, P (1979) - Atlas of the histopathology of ear tumors Bunge scientific publishers (Utrecht)
- Glasscock, M, Harris, P & Newsome, G (1974) - Glomus tumors diagnosis and treatment
Laryngoscope, 84, 2006
- Glasscock, M & Jackson, C, Dickins, J & Wiet, R, (1979) - The surgical management of glomus jugulare tumors Laryngoscope, 89, 1640
- Glasscock, M & Jackson, C (1979) - Glomus tumors, diagnosis and surgery
Revue de Laryngologie, 100, 131
- Glennner, G (1962) - A functional carotid body like tumor Arch Pathol 73, 66
- Goekoop, C (1933) - Fibrohaemangioma des Felsenbeines und des Mittelohres bei drei Schwestern
Act Otolaryngolog 18, 153
- Gonzales Angulo, A & Feria-Velasco, A (1968) - Ultrastructure of the glomus jugulare tumor
Arch Otolaryngol 87, 12
- Goodof, J (1943) - Tumor of the carotid body and the pancreas Arch Pathol 35, 906
- Gosses, J (1936) - Het glomus caroticum Academisch Proefschrift Groningen
- Grimley, P & Glennner, G (1967) - Histology and ultrastructure of carotid body paragangliomas

- Comparison with the normal gland. *Cancer* (Philad.) 20, 1473
- Guerrier, B. & Fuentes, J. (1977) - Tumeur du glomus jugulaire, traitée en collaboration oto-neuro-chirurgicale.
- 74e Congrès Français, Paris Oct. '77
- Gulld, S.R. (1941) - A hitherto unrecognised structure, the glomus jugularis, in man. *Anat.Rec.* 79, Suppl. 2, 28
- Gulld, S.R. (1953) - Glomus jugulare in man, a nonchromaffin paraganglion. *Ann.Otol.Rhinol. Laryngol.* 62, 1045
- McGuirt, W. & Harken, L. (1975) - Carotid body tumors. *Arch. Otolaryngol.* 101, 58
- Haas, G. de & Hoekstra, A. (1978) - Radionuclide screening van een familie voor glomus caroticum-tumoren. *Ned.T. Geneesk.* 122(31), 1157
- Hagemen, M.J. (1978) - Glomus caroticumtumoren, soms door de dokter een gevaar voor de patiënt. *Ned.T. Geneesk.nr.* 6, 177
- Haller, A. von (1756-1763) - *Elementa Physiologie corporis humani* (Lausanne)
Lib X, Cerebrum et nervi, 256
- Hamberger, C. & Gejrot, T. (1964) - A contribution to the diagnosis of glomus jugulare tumors. *Laryngoscope*, 75, 1029
- Handel, S., Miller, M., Miller, L. & Wallace, S. (1977) - Angiografic changes of head and neck chemodectomas following radiotherapy. *Arch.Otolaryngol.* 103, 87
- Hatfield, P., James, A. & Schulz, M. (1972) - Chemodectomas of the glomus jugulare. *Cancer*, 30, 1164
- Hawkins, T. (1961) - Glomus jugulare and carotid body tumors. *Clin.Radiol.* 12, 199
- Heenemann, H. & Maran, A. (1979) - Parapharyngeal space tumors. *Clinical otolaryngol.* 4, 57
- Hekster, R., Luyendijk, W. & Matricali, B. (1973) - Transfemoral catheter embolisation. A method of treatment of glomus jugulare tumors. *Neuroradiology*, 5, 208
- Hekster, R. (1974) - Embolisatietherapie. *Academisch Proefschrift Leiden*
- Henson, R. (1953) - Tumors of the glomus jugulare. *J. Neurol. Neurosurg. and psychiat.* 16, 127
- Herrmann, J. (1977) - Clinical aspects of gene expression. *Birth Defects*, Vol XIII (30) 25
- Herrmann, J. (1977) - Delayed mutation model: Carotid body tumors and retinoblastoma. *Genetics of human cancer*, Raven Press (NY) 417
- Heymans, C. & Bouckaert, J. (1930) - Sinus caroticus and respiratory reflexes. *The J.Physiol.* 69, 254
- Hilal, S.K. & Michelsen, J. (1975) - Therapeutic percutaneous embolisation for extra axial vascular lesions of the head, neck and spine. *J. Neurosurg.* 43, 275
- Holgate, R., Wortzmann, G., Noyek, A. & Flodmark, C. (1978) - Angiografy in otolaryngology: anatomy, methodology, complications and contraindications. *Indications and applications.* *Otolaryngol.Clin. of N.Amer.* 11, 457
- Hollinghead, W. (1940) - Chromaffin tissue and paraganglia. *Quarterly review of biology* 15, 156
- House, W. & Glasscock, M. (1968) - Glomus tympanicum tumors. *Arch.Otolaryngol.* 87, 550
- Idbohm, H. (1951) - Angiografical diagnosis of carotid body tumours. *Acta. Radiol. (Stockh.)* 35, 115
- McIlrath, D. & Remine, W. (1963) - Carotid body tumors. *S.Clin. North America*, 43, 1135
- James, A. & Saleeby, R. (1953) - The menagement of carotid body tumours. A case of report of bilateral carotid body tumours. *Surgery*, 34, 104
- Javid, H., Chewla, S. et al (1976) - Carotid body tumours. *Arch. Surg.* 111, 344
- Kahn, L.B. (1976) - Vagal body tumours with cerical node metastasis and familial association. *Cancer*, 39, 2367
- Katz, A.D. (1964) - Carotid body tumours in a large family group. *Amer.J.Surg.* 108, 570
- Kersing, W. (1977) - Demonstration of hormonal activity of a glomus jugulare tumor by catecholamine determination. *Arch.Otolaryngol.* 217, 463
- Klupke, G. (1947) - simultaneous chromaffin tumours of the carotid body and the glomus jugularis. *Arch.Path. (Chicago)* 44, 113
- Kjaergaard, J. (1973) - Anatomy of the carotid glomus and carotid glomuslike bodies. *Thesis Copenhagen.*
- Kleinsasser, O. von (1963) - Über Glomustumoren am Halsteil der Nervus Vagus. *HNO*, 11(4), 97

- Kleinsasser, O von (1964) - Das Glomus laryngicum inferior Arch Ohren Nasen und Kehlkopfheilk 184, 214
- Kohn, A (1900) Über den Bau und die Entwicklung der sog Carotisdrüse Arch Mikr Anat 56, 81
- Krause, W (1878) - Die Glandula tympanica des Menschen Centr blatt f d Med Wiss 16, 736
- Kroll, A, Alexander, B, Cochlios, F & Pechet, L (1964) - Hereditary deficiencies of clotting factors VII and X, assoc with carotid body tumours New England Journal of med 270, 6
- Kupper, K & Huebner, R (1970) - Metastasierender Glomustumor des Mittellohres HNO, 18, 13
- Lack, E, Cubilla, A, Woodruff, J & Farr, H (1977) - Paragangliomas of the head and neck region Cancer, 39, 397
- Lacquet, L, Moulijn, A, Jongerius, C & Limburg, M (1976) - Mediastinaal chemodectoma Acta chir Belg 75, 435
- Lacquet, L, Moulijn, A, Jongerius, C, Limburg, M & Rensing, J (1977) - Intra thoracic chemodectoma with multiple localisations Thorax, 32, 203
- Lacquet, L, Jongerius, C, Limburg, M & Rensing, J (1979) Chemodectoma van het mediastinum, de triade chemodectoma, longchondroma en slokdarmleiomyoma Tijdschr voor Geneesk 8(35), 549
- Ladenheim, J & Sachs, E (1961) - Familial Tumours of the glomus jugulare Neurology 11, 303
- Lahey, F & Warren, K (1951) - Tumours of the carotid body Surg Gyneac Obstet 85, 281
- Lattes, R & Waltner, J (1949) - Nonchromaffin paraganglioma of the middle ear Cancer, (NY), 2, 447
- Lattes, R (1950) - Nonchromaffin paraganglioma of ganglion nodosum, carotid body and aortic-arch bodies Cancer, 3, 667
- Lawson, W & Zak, F (1974) - The glomus bodies of the human larynx Laryngoscope, 84, 98
- Lee, S, Nickolson, G & Hitchcock, G (1977) - Familial abdominal chemodectomas with associated cutaneous angioliopomas Pathology, 9, 173
- Leikens, J P (1960) - Het chemodectoma van het glomus caroticum Academisch Proefschrift, Nijmegen
- Lewison, E & Weinberg, I (1950) - Case report of bilateral CBT with and unusual fam incidence Surg 27, 437
- Lichtenauer, F (1938) - Operationsindication und Arteriografie bei Carotisdrusengeschwulsten Zbl Chir 65, 2286
- Linn, J & Proctor, B (1956) - Tumors of the ganglion nodosum of the vagus nerve, 66, 1577
- Lubbers, J (1937) Gezwel van het os petrosum, met gecombineerde hersenzenuwverlamming (Syndroom van het foramen jugulare, Burger) en gelijktijdig gezwel van het glomus caroticum aan de andere zijde Ned T Geneesk 81, 2566
- Luschka, H (1862) - Über die drusenartige Natur des sogenannten Ganglion Intercaroticum Archiv fur Anat, Physiol und wissenschaft Med 405
- Marchand, F (1891) - Beitrage zur Kenntnis der Glandula Carotica und der Nebennieren Festschrift, R Virchow Berlin 1, 547
- Maruyama, Y, Kold, L & Kiefer, S (1971) - Clinical and angiografic evaluation of radiotherapeutic response of glomus jugulare tumors Radiology 101, 397
- Middleton & Bierring (1897) Tr Iowa State Med Soc XV 94 cit Chase W 1933
- Monro, R S The natural history of the carotid body tumors and their diagnosis and treatment Br J Surg (1949-50) 37, 445
- Moore, G, Robbins, J, Seale, D, Slaughter, G & Constable, W (1973) - Chemodectomas of the middle ear Arch Otolaryngol 98, 335
- Mulder, P, Veldman, J, Sedee, G, Ruys, J, Waes, P van, Haas, G de, Hoekstra, A & Baars, F van (1978) Een onderzoek naar het familiair voorkomen van glomustumoren, dynamische angioscintigrafie en skeletscintigrafie Ned T Geneesk 122, 1432
- Mulder, P, Veldman, J, Sedee, G, Ruys, J, Waes, P van, Haas, G de, Hoekstra, A & Baars, F van (1978) Dynamic carotisangiografie and bone scintigrafie, a method of choice for detection of hereditary chemodectomas Screening of a family ORL 40, 285
- Mulligan, R (1950) Chemodectoma in the dog Am J Path 26, 680

- Myers, E (1971) - Glomus jugulare tumor - a radiographic - histologic correlation
Laryngoscope, 81, 1838
- McNealy, R & Hedin, R (1939) - Surgery of carotid bodytumors J Internat Coll Surgeons, 2, 285
- McNeill, K & Millner, G (1955) - Bilateral tumours of the glomus jugulare J Laryng 69, 430
- Ogura, J, Spector, G & Gado, M (1978) - Glomus jugulare and vagale Ann Otol 87, 622
- Oppenraay, G J M van (1961) - Tumoren van het middenoor Academisch proefschrift Amsterdam
- Palmer, F & Sawyers, T (1978) - Hyperparathyreoidie, chemodectoma, thymoma and myasthenia gravis Arch Internal Med 138(9), 1402
- Pearse, A (1974) - The apud cell concept and its implications in pathology
Pathol Ann 9, 27
- Phelps, F & Snijder, G (1937) - Primary tumours of the carotid body West J Surg 45, 42
- Piaget, F, Charachon, R, Barge, M, Gros, J & Junien, C (1968) - A propos de deux observations de tumeur du glomus carotidien Ann Otolaryngol (Paris), 85, 181
- Picard, L, Friot, J, Roland, J, Sigiel, M & Wayoff, M (1976) - L'embolisation dans les chemodectomes jugulotympanique Ann Otolaryngol (Paris), 93, 263
- Pratt, L (1974) - Familial Carotid Body Tumours Arch Otolaryngol 97, 334
- Probst, F P (1971) - Chemodectomas of the neck Radiologie, 11, 15
- Pryse-Davies, J, Dawson, I & Westbury, G (1964) - Some morfological, histochemical and chemical observations on chemodectomas and the normal carotid body Cancer, 17, 185
- Resler, D, Snow, Jr, J & Williams, G R (1966) - Multiplicity and familial incidence of carotid body and glomus jugulare tumours Ann Otorhinolaryngol 75, 114
- Ribet, M, Demihatti, M, Desaulty, A & Meigné (1969) - Tumeurs des glomus carotidien et maladie glomique familiale La presse medicale 77, 1043
- Riemenschneider, P & Hoople, G (1953) - Röntgenografic diagnosis of tumors of the glomus jugularis Amer J Röntgenol. 69, 59
- Romanski, R (1954) - Chemodectoma of the carotid body with distant metastasis Am J Pathol 30, 1
- Rose, K (1979) - Die Tumoren des Glomus caroticum und des Glomus vagale. HNO, 27, 192
- Rosenwasser, H (1945) - Carotid body tumor of the middle ear and mastoid.
Arch Otolaryngol (Chicago), 41, 64
- Rosenwasser, H (1952) - Glomus jugulare tumors of the middle ear Laryngoscope (St Louis) 62, 623
- Rosenwasser, H (1958) - Metastasis from glomus jugulare tumors Arch Otolaryngol 67, 197
- Rosenwasser, H (1969) - Selection of therapy of glomus jugulare tumors Arch Otolaryngol 89, 156
- Rosenwasser, H (1969) - Glomus jugulare tumor, long-term results Arch Otolaryngol 89, 156
- Rosenwasser, H (1973) - Long-term results of therapy of glomus jugulare tumors
Arch Otolaryngol 97, 49
- Rush, B F J (1962) - Current concepts in the treatment of carotid body tumors Surgery 52, 679
- Russell, C, Jander, H & Dubovsky, E (1975) - Demonstration of a chemodectoma by perfusion scanning, case report J of nucl med 16, 472
- Ruys, J, Waes, P van, Haas, G de, Hoekstra, A, Mulder, P & Veldman, J (1978) - Screening of a family for chemodectoma Radiologia Clin 47, 114
- Saldana, M & Salem, I (1973) - High altitude hypoxia and chemodectomas Hum Pathol 4, 251
- Say, C (1973) - Chemodectoma with distant metastasis Ann Surg 39, 333
- Schmidt, F E (1978) - Chemodectomas of the carotid body and glomus tympanicum
J Amer Med Ass 240, 1266
- Seda, H & Snow, J (1972) - Adrenalinogenic secretion of nonchromaffin paraganglioma
Laryngoscope, 82, 973
- Shamblin, W, Remine, W, Sheps, S & Harrison, E (1971) - Carotid body tumor (chemodectoma)
Amer J Surg 122, 732
- Shambough Jr, G (1955) - Surgical approach for so-called glomus jugulare tumors of the middel ear
The laryngoscope, 65, 185
- Shapiro, M & Neues, D (1964) - Technique for removal of glomus jugulare tumors
Arch Otolaryngol 79, 219
- Sillevis-Smit, W G (1958) - GLomusgezwellen Ned T Geneesk 102, 311
- Silverstone, S (1973) - Radiation therapy of glomus jugulare tumors Arch Otolaryngol 97, 43
- Spector, G, Maisel, R & Ogura, J (1973) - Glomustumors in the middle ear, an analysis of 46 patients
Laryngoscope, 83, 1652

- Spector, G, Ciralski, R & Ogura, J (1975) - Glomus tumors in the head and neck analysis of clinical manifestations *Annals Otolaryngol* 84, 73
- Spector, G, Gado, M, Ciralski, R, Ogura, R & Maisel, R (1975) - Neurologic implications of glomus tumors in the head and neck *Laryngoscope*, 85, 1387
- Spector, G, Ciralski, R, Maisel, R & Ogura, J (1975) Multiple glomus tumors in the head and neck *Laryngoscope*, 85, 1066
- Spector, G, Sobol, S, Thawley, S, Maisel, R & Ogura, J (1979) Glomus jugulare tumors Patterns of invasion in the temporal bone *Laryngoscope* 89, 1628
- Sprong, O H & Kirby, F G (1949) - Familial Carotid bodytumours *Ann West Med Surg* 3, 241
- Staats, E, Brown, R & Smith, R (1966) Carotid bodytumours, benign and malignant *Laryngoscope*, 76, 907
- Stewart, J & Ogilvie, R (1956) - Tumours of the glomus jugulare and paraganglion juxtavagale of the ganglion nodosum *J Laryng and Otol* 70, 196
- Stiller, D (1975) Jugular body tumors, hyperplasias or true neoplasmas *Virchows Arch* 365, 163
- Stout, A (1935) - The malignant tumors of the periferal nerves *Amer J of Cancer*, 25, 1
- Sugarbaker, E, Chretien, P & Jacobs, J (1971) - Bilateral familial carotid body tumors *Amm Surg* 174, 242
- Thomsen, J & Mörgensen, M (1974) Elektron microscopy as a supplement in the diagnosis of glomus jugulare tumors *J Otolaryngol* 88, 543
- Thomsen, K, Elbrönd, O & Andersen, A (1975) - Glomus jugulare tumors *J Laryngol Otol* 89, 1113
- Thomsen, K & Hansen, H (1979) Therapie des glomus jugulare tumors *HNO*, 27, 189
- Valentin, G (1840) - Über eine gangliöse Anschwellung in der Jacobsonschen Anastomose des Menschen *Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medicin* , 287
- Veldman, J, Mulder, P, Ruys, S & Haas, G de (1980) - Prae-symptomatic detection of hereditary chemodectoma by means of radionuclide scintangiografy *Arch Otolaryngol* 1980, (in druk)
- Verhagen, A D (1954) - Bilateral glomus caroticum tumor *Arch Chir neerl* 6,12
- Vetters, J (1978) - Chemodectoma of the larynx *Journal of Pathology* 101, 259
- Ward, P, Jenkins, H & Hanafree, W (1978) - Diagnosis and treatment of carotid body tumors *Ann Otol* 87, 614
- Warren, K (1959) - Some observations on carotid body tumors *Surg Clin North Amer* 39, 621
- Wassink (1949) - geciteerd door Bartels, 1949
De tumoren van het glomus jugulare *Academisch proefschrift Groningen* (pag 73)
- Watzka, M (1938) - Über die Entwicklung des Paraganglions caroticum der Säugetiere *Z Anat Entwick Gesch* 108, 61
- Weber, A (1977) - Glomus tympanicum tumor *Annals ORL* 86, 400
- Welsh, L W, Welsh, J & Huck, G (1976) - Glomus jugulare tumor *Arch Otolaryngol* 102, 507
- Wilson, H (1970) - Carotid bodytumours familial and bilateral *Ann Surg* 171, 843
- Winship, T, Klopp, C & Jenkins, W (1948) Glomus jugulare tumors *Cancer*, 1, 441
- Wright, J (1979) - Glomus jugulare tumors of the temporal bone
Radiologic appearance *Laryngoscope*, 89, 1620
- Wychulis, A & Bears, O (1965) - Bilateral chemodectomas *Arch Surg* 91, 690
- Zacks, G (1958) - Chemodectomas, occuring concurrently in the neck, temporal bone and retroperithoneum *Am J Pathol* 34, 293
- Ziedses des Plantes, B G (1961) - Subtraction *Georg Thieme Verlag, Stuttgart*

Curriculum vitae

De schrijver van dit proefschrift werd op 10 januari 1943 geboren te 's Hertogenbosch. Hij behaalde het einddiploma gymnasium α aan het St. Janslyceum te 's Hertogenbosch in 1962. Daarna studeerde hij Geneeskunde aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen, waar hij op 9 januari 1970 het artsexamen aflegde. Na het volbrengen van de militaire dienstplicht werd hij vanaf 15 juni 1971 tot 15 juni 1975 aan de universiteitskliniek voor keel- neus- en oorheelkunde van het St Radboud Ziekenhuis te Nijmegen opgeleid tot keel- neus- en oorarts. Sedert 1 juli 1975 is hij verbonden aan de afdeling keel- neus- en oorheelkunde van het St. Franciscus Ziekenhuis te Roosendaal.

STELLINGEN

I

Wanneer de anamnese bij een patient met een glomustumor een familiair voorkomen doet vermoeden, dient men een familieonderzoek naar deze aandoening ernstig in overweging te nemen.

F.M. Van Baars, J.J.M. Dohmen,
P. van den Broek, I. Kazem.
Ned. T. Geneesk. 119, 1839, 1975.

II

Het familiair voorkomen van glomustumoren berust op de aanwezigheid van één allel, waarvan de erfgang autosomaal dominant is en de penetrantie met de leeftijd toeneemt tot honderd procent.

III

Het verdient aanbeveling dynamische angioscintigrafie met behulp van TC^m -methyleen difosfonaat periodiek uit te voeren bij patiënten met familiair voorkomende glomustumoren, teneinde vroegtijdig glomustumoren in het hoofd- halsgebied op te sporen.

J.E. Veldman, P.H.M. Mulder, S.H.J. Ruys,
A. de Haas, P.F.G.M. van Waas, A. Hoekstra.
Arch. of Otolaryngol. 1980 (in druk).

IV

Het multifocaal optreden van familiair voorkomende glomustumoren in het hoofd- halsgebied is meer regel dan uitzondering.

V

Het is geïndiceerd om bij ieder doof of slechthorend kind regelmatig, bij voorkeur jaarlijks, een oogheelkundig onderzoek te verrichten.

C. Cremers, (1976)
Academisch Proefschrift, Nijmegen

VI

Het conserveren van allogene trommelvlies-keten implantanten in formaline is uit immunologisch oogpunt discutabel.

VII

Het is op histologische gronden verklaarbaar dat de myringitis bullosa - als bulleuze dermatitis - frequent gepaard gaat met exsudatie van sereus vocht in het middenoor.

VIII

Het verdient aanbeveling om patiënten met een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel levenslang te controleren.

M. Lubsen en J. Delemarre
Ned. T. Geneesk. 124, 134, 1980.

IX

Bij het toepassen van combinatiebehandeling, bestaande uit radiotherapie en chirurgie, moet voor het hoofd- halsgebied de voorkeur worden gegeven aan korte intensieve bestraling.

X

De verkeersveiligheid zou gediend zijn met een wijziging van het Wegenverkeersreglement, die het voeren van extra, hooggeplaatste remlichten mogelijk maakt.

XI

Werkwilligen moeten het wettelijk recht krijgen tijdens stakingen hun werk te doen.

XII

Musicerende artsen zullen bij samenspel in maatschapsverband de voorkeur geven aan de vierkwarts- boven de driekwartsmaat.

Stellingen behorende bij het proefschrift
van F.M. Van Baars,
Glomustumoren en Heredititeit.
Nijmegen 1980.

